Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

Untersuchungen zum Dysmelie-Syndrom

Die Häufung congenitaler Extremitätenmißbildungen an der Universitätskinderklinik Tübingen in den Jahren 1958 bis 1962

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Christoph Jung

aus Konstanz/Bodensee

1965

8188

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Untersuchungen zum Dysmelie-Syndrom

Die Häufung congenitaler Extremitätenmißbildungen an der Universitätskinderklinik Tübingen in den Jahren 1958 bis 1962

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christoph Jung
aus Konstanz/Bodensee

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke

Herrn Professor Dr. K. Betke danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für manchen Rat bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit sowie die großzügige Unterstützung von Seiten der Klinik.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Dr. H. Fendel für seine Anregungen danken, ebenso wie für die Anleitung, die er mir bei der Beurteilung kindlicher Röntgenbilder gab.

Den bei den anamnestischen Rückfragen behilflichen Hausärzten und allen anderen, die mich unterstützten herzlichen Dank.

Inhaltsangabe

Seite

I. Einleitung und eigene Fragestellung ... 1

II. Eigene Untersuchungen: ... 3

A. Methodik ... 3

B. Ergebnisse ... 7

1. Statistik früherer Jahre ... 7

2. Häufigkeit und Morphologie beim Dysmelie-Syndrom ... 14

3. Kasuistik ... 29

4. Statistische Ergebnisse der Befragung ... 41

5. Bildmaterial ... 54

III. Besprechung: ... 77

A. Besprechung der Eigenergebnisse in Gegenüberstellung mit der Literatur ... 77

B. Chronologie der Ereignisse ... 84

C. Tierexperimentelle Ergebnisse ... 93

Zusammenfassung ... 98

Literaturverzeichnis ... 100

I. Einleitung und eigene Fragestellung

Einleitung:

Im Zusammenhang zunächst mit dem Verdacht und in der späteren Entwicklung mit der an vielen Kliniken tatsächlich beobachteten Häufung angeborener Extremitätenmißbildungen wurde im Frühjahr 1961 an der Universitätskinderklinik Tübingen mit einer systematischen Untersuchung des in Frage kommenden Krankengutes begonnen.

Hierbei wurde zunächst nur versucht, an den bislang wegen ihrer Defektbildungen stationär aufgenommenen Kindern einen ersten Überblick über Art und Häufigkeit dieser Mißbildungen zu gewinnen.

Als dann im Frühjahr 1961 aus der Unmenge ebensowenig fundierter wie zahlreicher Gerüchte und Vermutungen um ein beängstigendes Anwachsen der Extremitätenmißbildungsrate die ersten sachlichen und wissenschaftlichen Berichte aus Kliniken vorlagen, habe ich im Mai 1961 auf Anregung von Herrn Dr. H. Fendel diese Untersuchungen aufgenommen. Das Ausmaß, das diese Mißbildungswelle anzunehmen begann, und die schwerwiegende Bedeutung, die sie sowohl für den einzelnen betroffenen Menschen und seine Mitwelt, als auch für die ärztliche Erkenntnis als beispiellosesund - wie jetzt zu hoffen ist - einmaliges Vorkommnis besitzt, bildeten den Anlaß zu diesen Untersuchungen.

Ihr Sinn ist es, zusätzlich zu den vielen vorausgehenden, zum Teil umfassenderen Publikationen auch in unserem kleinen Bereich das Phänomen so genau und detailliert wie möglich festzuhalten.

In den Jahren 1959-1962 wurden in Westdeutschland mit zunehmender Häufigkeit Kinder mit schweren Mißbildungen der Extremitäten geboren.

In der hiesigen Klinik wurden in dieser Zeit 36 Kinder beobachtet, die an ihren mißgebildeten Extremitäten einen Be-

fund aufwiesen, wie er in den letzten 15 Jahren nicht gefunden worden war. Bei diesen Kindern handelte es sich sowohl um solche, die in der Klinik ambulant, als auch um solche, die stationär behandelt worden waren.

25 Fälle wurden der Klinik unmittelbar zugewiesen und 11 Fälle durch Gesundheitsämter gemeldet.

Diese Kinder hatten Defekte der Extremitäten, die von der Amelie über die Phokomelie bis zur Aplasie einzelner Strahlen reichen, Befunde, die hier mit dem Begriff des Dysmelie-Syndroms umschrieben werden sollen.

Fragestellung:

Fünf Fragen bilden den Ausgangspunkt der Untersuchungen:

1. Liegt eine Häufung von Extremitätenmißbildungen zwischen 1958 und 1962 vor?
2. Sind die in dieser Zeit beobachteten Extremitätenmißbildungen so geartet, daß sie sich in ein einheitliches Syndrom umschriebenen Typs einreihen lassen?
3. Gab es in früheren Jahren Mißbildungen vergleichbarer Art?
4. Besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Extremitätenmißbildungen und von den Müttern in der Frühschwangerschaft eingenommenem Thalidomid?
5. Können weitere Faktoren gefunden werden, die für das Entstehen dieser Extremitätenmißbildungen mitverantwortlich sein könnten?

Die Beantwortung dieser fünf Fragen nach Analyse vergleichsweise weniger Beobachtungen aus dem beschränkten Einzugsgebiet einer einzelnen Klinik soll in Zusammenschau mit andernorts gewonnenen Untersuchungsergebnissen der Beurteilung des Sachverhaltes dienen. Es war zu hoffen, daß der kleinere Rahmen unserer Untersuchungen eine detailreiche Erhebung ermöglichte.

Auch möchte ich die Chronologie des Mißbildungsunglückes und das Entstehen der ersten aetiologischen Verdachtsmomente schildern, sowie die bis zur Abfassung dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen darstellen, was eine spätere Orientierung über die Geschehnisse erleichtern wird.

II. Eigene Untersuchungen

A. Methodik:

Zu Beginn dieser Arbeit erhob sich die Frage, mit welchen Mitteln die gründlichsten Ergebnisse erzielt werden konnten. Fast alle stationär behandelten Kinder waren bereits nach Hause entlassen worden, bei einem Teil jener Kinder, die nur die poliklinische Sprechstunde besucht hatten, war die Anamnese nicht hinreichend geprüft worden und ein Teil der Kinder mit interessierenden Mißbildungen war uns nur brieflich mitgeteilt worden. Unsere Fälle stammen zerstreut aus einem Raum, der ungefähr dem Regierungsbezirk Südwürttemberg-Hohenzollern entspricht. Die betreffenden Krankenblätter enthielten keine ausreichenden anamnestischen Daten, da auf die Feststellung der Begleitumstände der Schwangerschaften in der hier notwendigen Ausführlichkeit nicht Rücksicht genommen worden war.

Eine Anzahl von Kindern war in der Zwischenzeit verstorben, andere wohnten bereits in weiter entfernten Städten.

Bei der Vielzahl potentieller ätiologischer Verdachtsmomente war es erforderlich, eine genaue Rekonstruktion aller die Schwangerschaft begleitender Umstände anzustellen, soweit dies retrospektiv überhaupt möglich war.

Es lag nahe, einen Fragebogen zu verwenden, der allen endogenen und exogenen Möglichkeiten einer Keimschädigung Rechnung trug. Dieser Fragebogen mußte mit allen Müttern in persönlichem Gespräch durchgesprochen werden. Eine briefliche Beantwortung wäre bei der Differenziertheit der Fragen nicht angebracht und bei der hier vorwiegend ländlichen Bevölkerung von vorneherein unmöglich gewesen.
Um verwertbare Ergebnisse zu erzielen, wurden deshalb die Eltern einzeln aufgesucht und an Ort und Stelle die gesuchten Auskünfte eingeholt.

Der Fragebogen umfaßte 6 Seiten und enthielt im wesentlichen 4 Fragekomplexe:

1. Auskünfte über die Mutter. Anamnese ihrer eigenen Entwicklung, durchgemachte Erkrankungen, Operationen, Menarche, Cyclus, Cyclusanomalien, Geburten und Aborte, Geschlechtskrankheiten, Lebensgewohnheiten, soziale Verhältnisse, Beruf usw.
2. Auskünfte über das Befinden in der Gravidität, Hyperemesis, Blutungen, Schwangerschaftstoxikosen, Infektionskrankheiten, Schlafstörungen und eingenommene Medikamente.
3. Auskünfte über den Geburtsverlauf und das Verhalten des Kindes nach der Geburt. Sicherstellen der Befunde.
4. Auskünfte über die besonderen familiären Verhältnisse, Vorhandensein von Blutsverwandtschaften, hereditären Krankheiten und Mißbildungen in der Familie.

Die Erhebungen nach diesem Schema waren nicht einfach. Lagen doch die Schwangerschaften zum Teil bereits zwei Jahre und mehr zurück und waren in einzelnen Fällen bereits neue Schwangerschaften eingetreten, sodaß die Hoffnung auf detaillierte Auskünfte nicht selten an der Lückenhaftigkeit der Erinnerung scheitern mußte. Es ist selbstverständlich, daß sich Eltern an weit zurückliegende, für sie bedeutungslose Ereignisse und Umstände nicht ohne weiteres erinnern, geschweige denn eingenommene Medikamente oder gar deren Handelsnamen angeben können.

Deshalb ließ es sich nicht umgehen, die Recherchen von den elterlichen Aussagen auf Auskünfte von Hausärzten, Hebammen, Krankenhäusern, Krankenkassen, Apotheken und sogar Nachbarn auszudehnen.

Aus den hausärztlichen Karteien erfuhr ich meistens den genauen Termin der letzten Periode, behandelte Infektionskrankheiten der Frühschwangerschaft, verordnete Medikamente, Hausbesuche und Untersuchungsbefunde.

Gelegentlich brachte auch die Revision der Hausapotheke einigen Aufschluß, wenn es um die genauere Bestimmung eingenommener Medikamente ging. Über den Zeitpunkt der Verordnung mußte in einigen Fällen die Krankenkasse befragt werden, bei der die Rezepte lagen.

Wenn es in der Befragung darum ging, von den Müttern einen

Einblick in ihre Konstitution, ihre Gemüts- und Gesundheitslage, ihre Anamnese und die Bereitschaft, eine wahrheitsgetreue Aussage zu machen, zu bekommen, ergaben sich insofern Schwierigkeiten, als immer wieder ungenaue Angaben gemacht wurden und manche Zusammenhänge erst nach längerem Gespräch durchschaubar wurden, wenn die Mütter eingesehen hatten, daß auch diese umfassenden Auskünfte über ihre Person einen unmittelbaren Zusammenhang mit dem Zweck des Besuches hatten.
Gegen die Befragung selbst bestand nie eine wirkliche Reserve, immer wurde mir mit Bereitwilligkeit Auskunft gegeben. Dies dürfte meines Erachtens mehrere Gründe haben. Zunächst war es vielleicht ganz einfach die Dankbarkeit dafür, daß man an dem schweren Schicksal, das die Familie getroffen hatte, Anteil nahm und auf die sorgenvollen Fragen gelegentlich einen kleinen Rat geben konnte.

In einigen Fällen dürfte die unklare Hoffnung auf irgendwelche Regreßansprüche, deren Durchsetzung die Eltern sich durch diese Befragung zu nähern glaubten, zunächst eine scheinbare Aufgeschlossenheit vorgetäuscht haben. Nur dem Umstand, daß wir uns entschlossen hatten, unsere Befragung in ausführlichen und unschematisierten Gesprächen am Wohnort der Eltern durchzuführen, verdanken wir wohl die Berechtigung zu der Annahme, der aus einem eventuellen Regress-Wunsch entspringenden Gefahr der bewußten Fehlinformation entgangen zu sein.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß diese Befragung, bei der in jedem Fall neben den Eltern eine ganze Reihe deren Aussage objektivierender Personen aufgesucht werden mußte, einen erheblichen Aufwand an Zeit und Kleinarbeit erforderte, der geleistet werden mußte, da ohne ihn die ganze Arbeit von geringem Wert gewesen wäre.

Die Befragung erfolgte mit der größtmöglichen Genauigkeit und Skepsis, und jeder Fall, in dem die Einnahme eines Medikamentes, sei es thalidomidhaltig oder nicht, angegeben, aber nicht bewiesen werden konnte, wurde zu den fraglichen Fällen und diese wiederum zu den negativen, d.h. unaufge-

klärten, Fällen gezählt.

Nach Untersuchung der in der Kinderklinik bekannt gewordenen Kinder stellte Herr Prof. Dr. Knörr, Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Tübingen, in dankenswerter Weise eine von den Gesundheitsämtern auf seinen Wunsch hin aufgestellte Liste der im Regierungsbezirk Südwürttemberg-Hohenzollern im Jahre 1961 beobachteten Fälle von Mißbildungen zur Verfügung, die in diese Untersuchungen teilweise mithineingenommen wurde. Zahlenmäßig fallen diese Fälle jedoch nicht allzustark ins Gewicht, da die meisten Kinder bereits in anderen Kliniken behandelt und erfaßt worden waren.

Nach der Befragung und der röntgenologischen Befunderhebung wurden die Kinder fotografiert und karteimäßig aufgeschlüsselt.

Die erhaltenen Befunde wurden unter Abstraktion der Torsionen, Ab- und Adduktionen, Retro- sowie Anteversionen der geschädigten Glieder in ein Schema eingezeichnet, welches der Übersicht halber nachher noch gezeigt werden soll. Dieses Schema dient nur der Darstellung der reinen Knochendefekte, ohne Rücksichtnahme auf ihre räumliche Zueinanderordnung. Dadurch ermöglicht sich ein guter Vergleich der reinen Defekte, der reinen Morphologie, was die Beurteilung der Häufigkeit einzelner Knochenaplasien erleichtert.

Die Auswertung der Befunde erfolgte dann im ständigen Vergleich der entsprechenden Befragungsaufzeichnung.

B. Ergebnisse:

1. Statistik früherer Jahre

Wenn der Verdacht ausgesprochen wurde, daß vom Spätjahr 1958 an bis etwa gegen Ende 1962 ein eindeutiges Anwachsen der Extremitätenmißbildungsrate eingetreten sei, und zwar im Bereich eines genau zu umschreibenden neuen Typus, der in früheren Jahren nicht oder viel seltener beobachtet werden konnte, dann ist es unerläßlich, die Vergleichszahlen vergangener Jahre ausfindig zu machen.

Die Zuwachsrate kann aber nicht einfach aus der Differenz der früheren und der jetzigen Mißbildungszahlen abgelesen werden, weil es auch auf eine qualitative Aufschlüsselung der Phänomene ankommt.

Aus diesem Grunde wurden die Krankengeschichten des Archivs der Kinderklinik bis zurück ins Jahr 1945 durchgesehen und sämtliche Mißbildungen registriert, die stationär in der Klinik gelegen waren.

Mit Rücksicht auf das begrenzte Thema dieser Arbeit wurden jedoch nur die mit dem hier zu besprechenden Mißbildungstyp vergleichbaren Befunde in die Statistik aufgenommen, während jene angeborenen Körperfehler, die schon immer zu sehen waren, nicht berücksichtigt wurden.

Vergleichbare Befunde in diesem Sinne stellen Aplasien einzelner Knochen, Oligodaktylie, Polydaktylie, Synostosen, Syndaktylie, Phokomelie, Amelie und in begrenztem Maß auch die Peromelie dar.

Unter Berücksichtigung dieses Aspektes lassen sich bei Durchsicht des Archivs bis zurück ins Jahr 1945 zwei wesentlich bemerkenswerte Tatsachen feststellen:

1. Gegenüber den Jahren 1945 bis 1958 ist in den Jahren 1958 bis 1962 eine Erhöhung der Extremitätenmißbildungsrate eingetreten.
2. Gegenüber der Kasuistik der Jahre 1945-1958 ist in den Jahren 1958-1962 eine Änderung in der qualitativen Zusammensetzung der beobachteten Extremitätenmißbildungen aufgetreten.

Beide Tatsachen sollen erläutert werden:

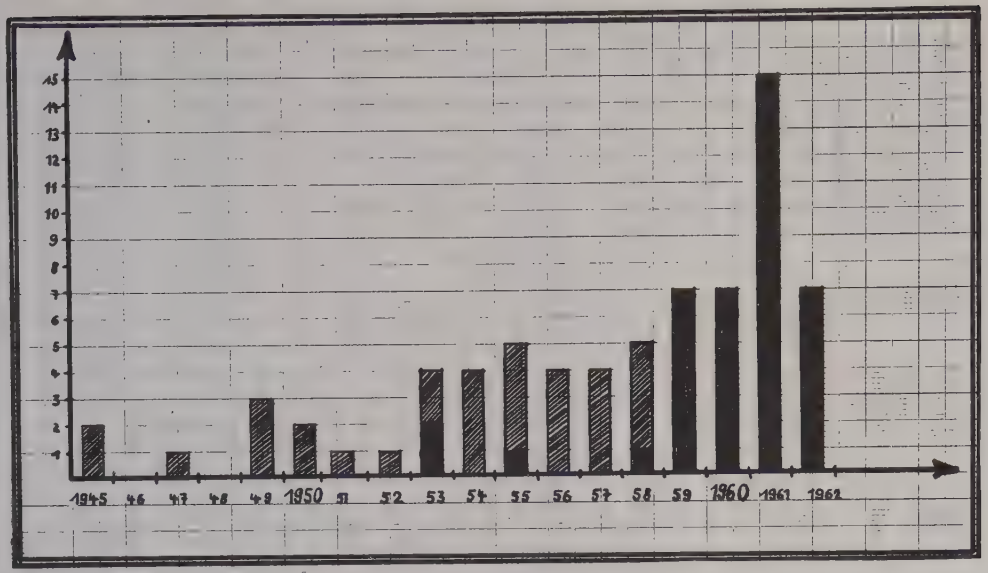
ad 1. Die Häufung von Mißbildungen der Extremitäten in den Jahren 1958 - 1962

Die einzelnen Zahlen der in den Jahren 1945 - 1962 stationär behandelten Kinder mit mißgebildeten Extremitäten, die sich nachfolgender Tab. 1 entnehmen lassen, bedürfen einer doppelten Ergänzung: in einer geringen Anzahl von Fällen der Jahre 1945 - 1958 waren in den Krankengeschichten nur unbestimmt und ungenau formulierte Befunde zu finden und es waren auch keine Röntgen-Bilder vorhanden, sodaß diese Mißbildungen sich nicht exakt definieren ließen. (Das Fehlen von Röntgenbildern und Befunden läßt aber eher auf Mißbildungen leichteren Grades schließen.) Diese Fälle wurden nicht in die Statistik aufgenommen.

Des weiteren schränkt sich der Wert dieser Tabelle dadurch etwas ein, daß eine Anzahl von Kindern, ihres rein orthopädischen Befundes halber, aus der kinderärztlich-poliklinischen Sprechstunde sofort in die orthopädische Universitätsklinik weitergeschickt wurde. Aus diesem Grunde bietet eine später zu beschreibende Tabelle, in der sowohl die stationär als auch die poliklinisch beobachteten Fälle berücksichtigt wurden, ein umfassenderes Bild der Situation.

Bei etwa gleichbleibenden Zahlen aller Mißbildungen ließ sich eine Zunahme der Zahlen für Extremitätenmißbildungen nachweisen. Ein Vergleich der Patientenzahlen der jeweiligen Jahre zeigt, daß die Zuwachsrate über das Maß der Steigerung der jährlichen Patientenzahlen hinausgeht, weshalb man von einer echten Erhöhung der Extremitätenmißbildungsrate sprechen kann.

Die Zahl der Mißbildungen stieg demnach ab 1958 deutlich um einige Fälle im Jahr an, was bei der vorher nicht sehr großen Zahl mißgebildeter Kinder an der Kinderklinik in obiger Tabelle augenscheinlich ist.



Tab. 1: Häufigkeit stationär behandelter Kinder mit vergleichbaren Extremitätenmißbildungen (1945-1962).

■ = Dysmelie-Typ ▨ = vergleichbare Mißbildungen.

ad 2. Morphologie der in den Jahren 1945-1958 beobachteten Fälle stationär behandelter Extremitätenmißbildungen

Weil die Frage nach der Art der Mißbildungen entscheidend wichtig ist, halte ich es für unerläßlich, ausführlich darauf einzugehen. Soweit dies aus den nachgeprüften Unterlagen möglich war, sollen die einzelnen Befunde, die zu einem Vergleich mit den später beobachteten Fällen wesentlich und für eine Aussage unentbehrlich sind, hier dargestellt werden.

Eine später folgende Detaillierung vorwegnehmend soll an dieser Stelle der Begriff "Dysmelie-Syndrom" knapp charakterisiert werden: es handelt sich um Mißbildungen, welche vorwiegend Amelie, echte Phokomelie, Schaltstück-Phokomelie, Radiusaplasie, Tibiaaplasie sowie Aplasie des praeachsialen Handstrahles umfassen.

1945: (1) K.M. "Beide Daumen im Endglied abgesetzt, 2. und 3. Finger im Endglied verkürzt. Zweite Zehe rechts verkürzt, doppelter Ureter rechts."

(2) P.E. "Syndaktylie der re. Hand, li. nur zwei Finger ausgebildet (Daumen und 2 syndaktyle verkümmerte Finger). Mittelfinger verkümmert, Schnürfurche am li. Unterschenkel in Knöchelhöhe. Rechts keine Zehen." (Peromelie).

1947: (1) K.H. "Syndaktylie der 4/5. Zehe beiderseits. Vitium cordis congenitum."

1949: (1) N.M. "Rechts fehlt Finger 3, 4, 5. Finger 2 ist stummelförmig und mit dem Daumen syndaktyl. Knorpeldefekte des Thorax."

(2) R.L. "Links Löffelhand, rechts Syndaktylie der 2. und 3. Finger. Beiderseits Klumpfüße mit Aplasie der Grundphalangen. Deformierter Nasen-Rachenraum."

(3) W.K. "Beidseitig Hexadaktylie der Hände, bds. Klumpfüße. Mikrocephalie, doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Vitium cordis congenitum."

1950: (1) L.W. "Rechts Löffelfuß. Hufeisenniere, Mikrognatie und Exophtalmus."

(2) B.E. "Mißbildungen an Beinen und Händen. Daumendeformierung, luxatio coxae congenita, Stellungsanomalie der Füße."

1951: (1) V.Chr. "Hexadaktylie am rechten Fuß, Laurence-Moon-Biedle-Syndrom."

1952: (1) N.J. "Rudimentäre Anlage von Zehen und Metatarsalia, kreuzförmige Adduktion der Beine. Bds. Klumpfüße, Meningocele."

1953: (1) K.G. "Syndaktylie der 2. und 3. Zehe beiderseits, vitium cordis congenitum."

(2) M.J. "Syndaktylie des 4. und 5. Fingers rechts, links fehlt Finger 1 und 5, Unterarm verkürzt und deformiert, Humerus verkürzt. Vitium cordis congenitum."

(3) F.R. "Rechts Syndaktylie der 2. und 3. Zehe sowie Klumpfuß."

(4) B.K. "Fibula und Tibia auf beiden Seiten rudimentär angelegt. Luxatio coxae congenita."

1954: (1) G.M. "Beiderseits Hexadaktylie der Hände, die 5. und 6. Finger cutan syndaktyl. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte."

(2) K.G. "Beidseitig Syndaktylie der 2. und 3. Finger. Epiphysenverdickung an Unterarm und Schenkeln, Klumpfüße, mangelnder Descensus testis, vitium cordis congenitum."

(3) K.G. "Beiderseitige Syndaktylie der 3. und 4. Finger, rechts zusätzlich Finger 2 und 3 syndaktyl."

(4) F.M. "Syndaktylie der 3. und 4. Zehe links und der 1. bis 4. Zehe rechts. Verkürzung des 2. Fingers re., Bajonettverschiebung."

1955: (1) W.M. "Beiderseitige Fibula-Aplasie, bds. nur 2 Zehen."

(2) P.S. "Am linken Fuß Aphalangie, Mißbildung der Finger." (Peromelie).

(3) R.E. "Polydaktylie und Syndaktylie, bds. Cystennieren."

(4) M.Chr. "Rechts Doppelpollex, Gaumenspalte."

(5) D.W. "Hexadaktylie an der rechten Hand, vitium cordis congenitum, Nierenmißbildung."

1956: (1) L.U. "Cutane Syndaktylie der Finger 4 und 5 rechts."

(2) G.Th. "Hexadaktylie an der rechten Hand."

(3) R.G. "Schwere Mißbildung der unteren Extremitäten, Außenrotation, Spitzfuß, Patella-Aplasie, Kniegelenks-Dysplasie."

(4) F.M. "Rechte Hand mißgebildet, links Aplasie der ersten und zweiten Zehe. Wolfsrachen."

1957: (1) H.M. "Syndaktylien, Gaumenspalte."

(2) G.W. "Polydaktylie, spina bifida, Septumdefekt."

(3) B.U. "Beiderseits Polydaktylie der Hände und Füße. Mikrognatie, Schädeldeformierung, Hakenfüße."

(4) M.P. "Syndaktylien, Analatresie, Mongoloismus."

1958: (1) M.S. "Hexadaktylie an der rechten Hand."

(2) R.G. "Cutane Syndaktylie der Finger 3 und 4 rechts."

(3) S.G. "Beiderseitig nur die Grundphalangen der Hände vorhanden." (Peromelie).

(4) S.K. "Daumen-Aplasie rechts, links starke Verkürzung der Unterarmknochen, außerdem Daumenaplasie, 2. und 3. Finger syndaktyl und verkümmert, Radialknick der Hand, Versteifung im Ellbogengelenk, vit. cord. cong."

(5) W.K. "Arachnodaktylie, rechts Gehörgangsatresie und Mißbildung des äußeren Ohres. Multiple Exostosen."

Leider sind von keinem dieser Kinder Röntgen-Bilder angefertigt worden.

Bei Durchsicht dieser Befunde kann mit Eindeutigkeit festgestellt werden, daß sie sich grundsätzlich und zum Teil ganz erheblich von denen der Jahre 1959 - 1962 unterscheiden. Unter Vorwegnahme der im folgenden Kapitel zu besprechenden neuen Mißbildungsfälle läßt sich die Differenz der morphologischen Erscheinungsbilder durch eine Ausklammerung zeigen: in dem von 1945 - 1958 beobachteten Krankengut befand sich keine Amelie, keine echte Phokomelie, keine Schaltstück-Phokomelie oder Ektomelie, keine Radius-Aplasie und keine Tibia-Aplasie, das heißt keine Bilder, wie sie gerade in den folgenden Jahren besonders auffielen. Aus dem Bild der Syndaktylien, peripheren Peromelien sowie Oligo- und Polydaktylien heben sich drei Fälle hervor, die sich in ihrem Typus am ehesten dem Dysmelie-Syndrom nähern.

(1) Zunächst das Kind M. Jean (1953,2), bei dem sich an einen mäßig verkürzten linken Humerus ein ebenfalls verkürzter und deformierter Unterarm anschließt und bei dem der prae- und postachsiale Fingerstrahl aplastisch ist. Jedoch scheint nach der Schilderung im Krankenblatt der Befund nicht so ausgeprägt zu sein, daß man auf Grund von Humerus- und Radio-Ulnar-Rudimenten von einer Schaltstückphokomelie sprechen könnte. Zudem handelt es sich um einen einseitigen Befall. Nur die linke Extremität ist betroffen, rechts sind nur zwei Finger zum Teil syndaktyl.

(2) Sodann das Kind B. Klaus (1953,4), bei dem sich beidseitig nur Rudimente der Tibiae und Fibulae finden ließen, bei dem jedoch keine Aplasie eines Zehenstrahles erwähnt wird. Ein congenitaler Herzdefekt und eine Luxatio coxae

congenita erweiterten den Befund.

(3) Das Kind W. Maria (1955,1) hingegen weist an beiden unteren Extremitäten eine Fibula-Aplasie bei jeweils gleichzeitiger Aplasie dreier Zehen auf. Dieses Mißbildungsbild weist insofern Ähnlichkeit mit mancher Form des Dysmelie-Syndroms auf, als es eine beidseitige Aplasie eines einzigen Unterschenkelstrahles bietet mit Aplasie mehrerer Zehenstrahlen.

Unter allen später beobachteten Fällen konnte aber in keinem Fall eine Fibula-Aplasie festgestellt werden, vielmehr handelte es sich jeweils um den tibialen Strahl.

Die Praeponderanz von Radius und radialem (= praeachsialem) Strahl an der oberen, entsprechend Tibia und tibialem (= praeachsialem) Strahl an der unteren Extremität ist in keinem weiteren hier beobachteten Fall unterbrochen worden, weshalb dieser Befund der Rarität halber angeführt sei. Es sei an dieser Stelle jedoch vermerkt, daß O. Hepp (15) einen Fall einer doppelseitigen Fibula-Aplasie geschildert hat.

Aus dem Jahre 1950 wurde nach Abschluß dieser Untersuchungen noch ein Fall einer doppelseitigen Tibia-Aplasie bekannt, der jedoch erst 1963 wegen eines Fanconi-Syndroms in der Kinderklinik behandelt wurde. Das Kind R. Liesel hatte neben einer aplastischen Anaemie eine beidseitige Aplasie von Radius und praeachsialem Fingerstrahl. Außerdem bestand zwischen den Fingern eine hohe cutane Brücke und eine deutliche ulnare Verkürzung. Die bestehenden Handwurzelknochendefekte wiesen jedoch weder das Ausmaß noch das Aussehen der Defekte auf, die beim Dysmelie-Syndrom gefunden werden konnten.

Zur Kasuistik der Jahre 1945 - 1958 kann abschließend gesagt werden, daß im gesamten Archiv dieser Zeit kein Befund zu finden war, der im engeren Sinn dem Dysmelie-Syndrom entsprochen hätte.

2. Häufigkeit und Morphologie einzelner Defekte beim Dysmelie-Syndrom

Der besseren Übersicht halber soll die Aufschlüsselung der aplastischen, hypoplastischen und dysplastischen Defekte beim Dysmelie-Syndrom nach einem Schema erfolgen, in welchem in absteigender Reihenfolge sämtliche Phänomene nach ihrem Schweregrad besprochen werden sollen.
Und zwar werden vor der Abhandlung der hier beobachteten Mißbildungsqualitäten jeweils allgemeine nomenklatorische Definitionen zum Überbegriff "Dysmelie-Syndrom" besprochen werden.

Gliederung:

(1) Amelie.

(2) Defekt langer Röhrenknochen:
   a) echte Phokomelie.
   b) Schaltstückphokomelie (Ektomelie).

(3) Reduktionsbildungen höheren Grades:
   a) Radiusdefekt.
   b) Tibiadefekt.
   c) Radio-ulnare Synostose.

(4) Numerische Schwankungen der Strahlenzahl:
   a) Polydaktylie.
   b) Oligodaktylie.

(5) Periphere Hypoplasie:
   a) Peromelie.

Aus Tabelle 2 ergibt sich die Häufigkeit, mit der bei den von uns beobachteten 36 Kindern obere und untere Extremität betroffen wurden, und die Kombination mit Mißbildungen der Ohren.
Festzustellen ist, daß 69% aller hier zu besprechenden Extremitätenmißbildungen sich nur an den oberen Extremitäten finden ließen und nur in 6% ein Defekt ausschließlich der unteren Extremitäten vorlag.

Demgegenüber war ein kombinierter Befall von Armen und Beinen ungleich häufiger zu beschreiben als die Beschränkung auf die untere Extremität allein: in 19% waren zugleich die untere und obere Extremität betroffen. Dies bedeutet in absoluten Zahlen: von den 36 Kindern mit Hypogenesie der

Gliedmaßen hatten 25 Kinder Defekte der Arme, 2 Kinder wiesen Defekte der Beine auf und 7 Kinder Mißbildungen an Armen und Beinen.

	An-zahl	thalidomid +	thalidomid -	fraglich	%
Arme	25	19	5	1	69,0%
Arme + Beine	7	4	2	1	19,0%
Beine	2	1	1	-	6,0%
Arme/Beine/Ohr	1	1	-	-	3,0%
Arme + Ohr	1	1	-	-	3,0%
	36	26	8	2	

Tab. 2: Zahlenmäßige Darstellung des Befalls der einzelnen Extremitäten in Verbindung mit der Thalidomideinnahme der Mütter.

Aus Tabelle 2 ergibt sich die Häufigkeit, mit der bei den 36 von uns beobachteten Kindern obere und untere Extremität betroffen wurde und die Kombination mit Mißbildungen der Ohren.
Festzustellen ist, daß 69% aller hier zu besprechenden Extremitätenmißbildungen sich nur an den oberen Extremitäten finden ließen und nur in 6% ein Defekt ausschließlich der unteren Extremitäten vorlag.

Demgegenüber war ein kombinierter Befall von Armen und Beinen ungleich häufiger zu beschreiben als die Beschränkung auf die untere Extremität allein: in 19% waren zugleich die obere und untere Extremität betroffen. Dies bedeutet in absoluten Zahlen: von den 36 Kindern hatten 25 Kinder Defekte der Arme, 2 Kinder wiesen Defekte der Beine auf und 7 Mißbildungen an Armen und Beinen. Es wurde nur zweimal eine Ohrmißbildung gesehen, wobei sie in einem Fall mit einem Defekt der oberen und im zweiten Fall mit einem Defekt der oberen und unteren Extremität kombiniert war.

Die Rubriken der Tab. 2 und 3, in denen Stellung zur Frage einer Thalidomideinnahme während der Frühschwangerschaft

genommen wird, sollen hier unberücksichtigt bleiben, da an späterer Stelle darauf Bezug genommen werden wird.

Die Aufschlüsselung der in Tab. 2 zahlenmäßig angegebenen Hypo- und Agenesien nach ihrem morphologischen Bild, wie sie Tab. 3 zeigt, wurde dergestalt durchgeführt, daß in absteigender Reihenfolge die Defekte nach dem quantitativen Ausmaß der betroffenen Knochenteile besprochen wurde und in einer Spalte die Einseitigkeit und Doppelseitigkeit der Defekte. Syndaktylien usw. sind in dieser Tabelle nicht erwähnt, doch können sie als die peripherste dieses Mißbildungstyps betrachtet werden.

War ein Kind an mehreren Extremitäten geschädigt, so ist die Schädigung jeder einzelnen Extremität in der entsprechenden Rubrik gesondert aufgeführt worden. Radius- bzw. Tibiaaplasien und Oligodaktylien, die im Gesamtbild einer Phokomelie oder Ektomelie auftauchen, sind nicht gesondert gezählt worden.

	An-zahl	einsei-tig	beidsei-tig	thalidomid +	thalidomid -
Amelie:	5				
Arm	5	2	3	4	?
Bein	-	-	-	-	-
Phokomelie:	21				
Arm	16	3	13	14	2
Bein	5	-	5	3	2
Radius-Aplasie	7	2	5	5	2
Synostosis rad/uln.	2	1	1	1	1
Tibia-Aplasie	2	1	1	2	-
Polydaktylie	5	4	1	5	-
Oligodaktylie	3	3	-	2	1
Peromelie	4				
Hand	-	-	-	-	-
Unterarm:	1	1	-	-	1
Oberarm:	1	1	-	-	1
Fuß	1	1	-	-	1
Unterschenkel	1	1	-	-	1

Tab. 3: Zahlenmäßige Aufschlüsselung der Fälle nach der

Im Einzelnen komme ich nun zur Darstellung der Mißbildungen, die nach folgender Nomenclatur beschrieben werden sollen:

Amelien: Unter dem Begriff Amelie wird die totale Aplasie einer Extremität verstanden. Die 5 beobachteten Amelien bezogen sich ausschließlich auf die obere Extremität, wobei in drei Fällen der Defekt doppelseitig und in zwei Fällen einseitig war. Die Amelie der unteren Extremitäten wurde auch an anderen Kliniken erheblich viel seltener gesehen als die Amelie der oberen Extremitäten.

In nur einem der Fälle war außer der Amelie keine andere Extremität mißgebildet, 4 mal waren Mißbildungen mehr oder weniger schweren Grades an den restlichen Extremitäten feststellbar.

Phokomelien: Der Begriff der Phokomelie umspannt ursprünglich einen sehr großen Bereich vorkommender Mißbildungen, denen lediglich das Aussehen der "Stummel- oder Robbengliedrigkeit" gemeinsam ist. Gerade aber diese große Variationsbreite des Begriffes Phokomelie machte es nötig, eine Einschränkung desselben vorzunehmen, was durch Einführung des Begriffes "Schaltstückphokomelie" bzw. "Ektomelie" geschah.

Dieser schlagwortartigen Einteilung möchte ich zunächst folgen, um sodann eine ausführlichere Spezifizierung dieser Nomenclatur vorzunehmen.

Den weitaus größten Anteil unter den Dysmelie-Kindern stellen jene mit phokomeler Verkürzung der Extremitäten dar.
Es wurden 21 Phokomelien beobachtet.
Davon betraf die Phokomelie 16 mal die oberen und 5 mal die unteren Extremitäten. Im gleichen Ausmaß wie die Bevorzugung der oberen gegenüber der unteren Extremität war eine Bevorzugung der Beidseitigkeit gegenüber der Einseitigkeit und eine Bevorzugung der Symmetrie gegenüber der Asymmetrie feststellbar: von den 16 Phokomelien der Arme waren 13, von den 5 Phokomelien der Beine waren 4 doppelseitig zu finden.

Die echte Phokomelie, bei der die Hand unmittelbar an der Schulter ansetzt und bei der Humerus, Radius und Ulna völ-

lig aplastisch sind, kommt nur selten vor und wurde an der unteren Extremität extrem selten gesehen. Eine echte Phokomelie der unteren Extremität wurde bei uns nicht beobachtet, während in zwei der Fälle eine echte Phokomelie der oberen Extremität vorlag.

Bei der echten Phokomelie sind in der Regel der prae- und der postachsiale Strahl nicht angelegt.

Schaltstückphokomelie oder Ektomelie: Bei der Schaltstückphokomelie ist zwischen Scapula und Hand ein knöchernes Schaltstück eingebaut.

In der Frage nun, was man noch als Schaltstück der Phokomelie und was man bereits nicht mehr unter dem Begriff der Schaltstückphokomelie unterbringen kann, gehen die Meinungen auseinander, was großenteils darauf zurückzuführen ist, daß in einem Fall eine morphologische Denkungsart und im anderen Fall die Betrachtung der Behandlungsprognose im Vordergrund steht. Aus diesem Grunde ist es notwendig, die angewandte Nomenclatur genau zu definieren.

O. Hepp (15) ist der Meinung, daß die phokomelen Hände, die sich an mehr oder minder lange Schaltstücke mit oder ohne Ellbogengelenk, an einen einfachen Radiusdefekt oder eine radio-ulnare Synostose anschließen, den Begriff der Phokomelie begrenzen. Bewußt nimmt er alle Übergänge, die lückenlos bis zur einfachen Daumenaplasie und Klumphand hinführen, in den Phokomeliebegriff hinein.

W. Maier (28) faßt den Begriff der Schaltstückphokomelie enger, und da er definitorisch übersichtlicher bleibt, wurde er für diese Untersuchungen übernommen.

Als Schaltstück fungiert ein Humerusrudiment, welches in der Mehrzahl der Fälle aus dem distalen Ende besteht.

An dieses proximale Schaltstück schließt sich meistens noch ein Teil der Unterarmknochen als distales Schaltstück an. Hierbei handelt es sich häufig entweder um einen plumpen Knochenteil, der aus der Verschmelzung von Radius und Ulna entstanden ist, oder um eine hypoplastische Ulna bei völli-

gem Radiusdefekt. In jedem Fall jedoch fehlt der praeachsiale, meistens sogar der prae- und postachsiale Fingerstrahl.

Tatsächlich lassen sich innerhalb dieser angegebenen Grenzen mehr oder minder alle Übergangsformen finden, sowohl was die Größe des Humerusrudiments, als auch was die Verhältnisse von Radius und Ulna betrifft.

Das gleiche gilt selbstredend auch für die untere Extremität, bei der jedoch die Schaltstück-Phokomelie erheblich viel seltener anzutreffen ist.

Plauth (Heidelberg, Tübingen) hingegen verwendet den Begriff "Ektomelie", wobei er darunter jene Mißbildungen versteht, bei denen die Ober- und Unterarme (bzw. die Ober- und Unterschenkel) nicht völlig fehlen, im Gegensatz zu den echten Phokomelien. Diese Einteilung, die unterscheidet zwischen proximaler und distaler Ektomelie, nimmt eine Sonderstellung deshalb ein, weil sie in prognostischer Hinsicht die Wachstumsmöglichkeit der mißgebildeten Glieder berücksichtigt. Die Einführung dieser Nomenclatur wurde auf der Frühjahrstagung der süddeutschen Orthopäden in Baden-Baden (1962) gefordert.

Da hier jedoch in erster Linie die morphologischen Belange interessieren, möchte ich bei den Definitionen von W. Maier bleiben.

Bei den hier untersuchten Kindern handelte es sich in 19 Fällen um eine Schaltstückphokomelie, wobei 5 mal die untere Extremität (und zwar beidseitig und symmetrisch) und 14 mal die obere Extremität (hiervon 13 mal beidseitig) geschädigt war.

Es ließen sich bei den Schaltstück-Phokomelien der oberen Extremitäten sowohl Humerusrudimente als auch Humerusaplasien und sowohl radio-ulnare Synostosen als auch Radius-Aplasien finden. Die Fingerzahl schwankte zwischen 2 und 4.

In der unteren Extremität lagen die Verhältnisse ähnlich: Es kamen sowohl totale Femur-Aplasien als auch Femur-Rudimente vor. Tibia-Aplasien wurden im Gegensatz zu tibio-

fibularen Synostosen, die nicht beobachtet wurden, ebenfalls gesehen.

So war es gelegentlich schwierig, die Radius-Aplasie mit stärkerer Hypoplasie der Ulna und des Humerus von der Schaltstückphokomelie abzugrenzen. In diesem Falle diente das Aussehen der "Floßengliedrigkeit" als Kriterium der Zuordnung, womit dem descriptiven Charakter des Wortes "Phokomelie" Rechnung getragen wurde.

Als eine Eigentümlichkeit konnte bei drei der Schaltstück-Phokomelien im Bereich der Handwurzelknochen ein grober, querovaler Knochen gefunden werden.

Radius-Aplasie: Neben der Schaltstück-Phokomelie der oberen Extremität, bei der eine Radius-Aplasie fast immer die Regel ist, kamen auch 7 Kinder zur Beobachtung, bei denen bei völlig intaktem Humerus und meist ausgebildeter Ulna jeweils der Radius aplastisch war. In allen Fällen fehlte auch der dazugehörige praeachsiale Strahl in der Hand. Beidseitigkeit und Symmetrie war in 5 Fällen zu beobachten. Bei den anderen Kindern lag einmal eine Radius-Aplasie und eine Radius-Hypoplasie und einmal eine Radius Aplasie und eine radio-ulnare Synostose vor. Bei der Radius-Hypoplasie war auch der praeachsiale Fingerstrahl erhalten geblieben. Eine Ulna-Deformität bei Radius-Aplasie lag in 6 der Fälle vor. Diese Deformität bestand meist in einer Hypoplasie und mehr oder minder ausgeprägter Varusstellung.

Die auf Grund des fehlenden Radius nach radial abgeknickte Hand war bei allen 7 Kindern vorhanden.

Der Defekt von Radius und Tibia ist erheblich viel häufiger als der von Ulna und Fibula. Der praeachsiale Fingerstrahl, der als Fortsetzung des radialen Vorderarmstrahles gilt, fehlt fast immer.

Bei 31 der 36 mißgebildeten Kinder war der praeachsiale Fingerstrahl nicht angelegt, in 25 Fällen war der Defekt beidseitig. Der postachsiale Fingerstrahl, der weniger häufig mißgebildet oder aplastisch ist, fehlte in 17 Fällen,

davon 9 mal beidseitig.

Tibia-Aplasie:

Die Tibia-Aplasie, die bei den Schaltstück-Phokomelien der unteren Extremität in Verbindung mit einem Femurdefekt beobachtet werden konnte, lag bei 2 Kindern in isolierter Form vor. In keinem der Fälle, von denen der eine einen einseitigen, der andere einen doppelseitigen Defekt aufwies, konnte das Fehlen des praeachsialen Zehenstrahles festgestellt werden. Es war auffällig - und das gilt nicht nur im Zusammenhang mit der Tibia-Aplasie - , daß der Fuß, selbst bei hochgradigen Defekten des Beines, ungleich häufiger unversehrt war als die Hand bei Schädigung des Armes.

Radio-ulnare Synostose:

Wenn die Amelie die schwerwiegendste Form des Dysmelie-Syndroms darstellt, gefolgt von der Phokomelie und der Radius-Aplasie, dann stellt die radio-ulnare Synostose den in der Reihe nächstfolgenden Mißbildungstyp dar. Auch diese Synostosen wurden bei den Schaltstück-Phokomelien verschiedentlich gesehen. Isoliert traten sie nur zweimal auf.

Einmal beidseitig und einmal in Verbindung mit einer Radius-Aplasie des anderen Armes. In beiden Fällen war der praeachsiale Fingerstrahl nicht angelegt, ebenso wie die Synostose nicht total (wenn auch weitgehend) war.
Eine Synostose von Tibia und Fibula konnte nicht beobachtet werden.

Oligo- und Polydaktylie:
Sie gehört zu den periphersten Formen der Extremitäten-Mißbildungen. Polydaktylie als isolierter Schaden konnte nicht beobachtet werden. In 4 Fällen trat sie im Zusammenhang mit Phokomelien auf, zweimal an der unteren, zweimal an der oberen Extremität. Einmal wurde eine Polydaktylie in Verbindung mit einer Tibia-Aplasie gesehen.

Drei Kinder wiesen - allerdings kombiniert mit anderen Defekten - Oligodaktylien der Hand auf.

Peromelie:

Die Peromelie, die Wiedemann (62) aus dem Dymelie-Syndrom ausklammert, da sie sich in die Problematik des neuen Mißbildungstyps in mehrfacher Hinsicht nicht einpaßt und auch schon früher in annähernd gleichem Ausmaß als sog. amniotische Abschnürungen gesehen wurde, ist dennoch in die Tab.3 aufgenommen worden, weil sie im Zusammenhang mit der Mißbildungshäufung dennoch gelegentlich besprochen wurde.

Zudem hat, was ein Vergleich mit dem Archiv der früheren Jahre ergibt, auch eine Zunahme der Peromelien stattgefunden. Der bekannten Tatsache, daß Peromelien meist linksseitig auftreten, entsprechen auch unsere Beobachtungen: in allen Fällen betraf die Mißbildung die linken Extremitäten.
Neben diesen Knochendefekten ließen sich bei einer Reihe von Kindern Begleitsymptome finden, wenn auch nicht in der Häufigkeit, mit der dies in anderen Kliniken geschah. Diese Tatsache mag dadurch erklärt werden, daß die Kinder zum Teil erst einige Zeit nach der Geburt untersucht werden konnten und über inzwischen nicht mehr sichtbare Begleitsymptome nichts mehr zu erfahren war.

Auffällig häufig waren Naevi teleangiectatici der Nasenwurzel und Oberlippe. In 12 Fällen sind diese Hämangiome gesehen worden, während in 9 Fällen ein deutlicher Hypertelorismus bestand.

Bei 7 Kindern traten zu den Mißbildungen der Extremitäten noch Hypoplasien der Scapulae mit übermäßig lang ausgezogenen Processus acromiales hinzu.

Außerdem hatten zwei Kinder Mißbildungen der Ohren, wobei die Schädigungen doppelseitig waren. Neben der Dysplasie der äußeren Ohren lag einmal auch eine Gehörgangs-Atresie vor. Eine Nierenmißbildung, eine Leberzirrhose, eine Hiatushernie, eine Choanalatresie, eine Rectum-Stenose, eine Gaumenspalte, zwei Hüftgelenksluxationen, ein Vitium cordis congenitum, eine Clitoris-Hypertrophie, Klumpfüße und -Hände sowie eine Chondrodystrophia punctata calcaria

wurden in Begleitung der oben beschriebenen Extremitätenmißbildungen beobachtet.

Zwei Umstände, die bei der Betrachtung der Gesamtheit aller hier aufgezeigten Befunde auffällig sind, sollen zum Abschluß des Kapitels noch besprochen werden:

Zunächst einmal fällt auf, daß die Zahl der wahrscheinlich "thalidomidfreien Anamnesen" gegen Schluß der Tab. 3 hin zunimmt, d.h., daß bei den als leichter in Erscheinung tretenden Deformitäten, bei den atypischeren Bildern, die Zahl der nachweislichen Thalidomideinnahmen abnimmt. Mit zunehmender Entfernung vom typischen Dysmelie-Bild nimmt auch der Zusammenhang von Deformität und Thalidomid ab.

Der zweite Umstand, auf den Dr. Fendel bereits im Mai 1962 stieß, betrifft das äußere Bild der Proportionen dieser mißgestalteten Extremitäten.

Es offenbart sich in vielen Fällen, wie z.B. die Fotos 7 und 11 zeigen, eine deutliche Diskrepanz von Knochen und Weichteilen. Es entsteht der Eindruck, als ob ein Überangebot an Muskeln einem winzigen Knochen gegenübersteht. Die Muskelwülste, die ihrer Masse nach fast für normal ausgebildete Knochen angelegt zu sein scheinen, haben ihre normale Lage und Streckung verloren und sind zu mächtig ausladenden Gesäßpartien zusammengezogen.

In einer Vielzahl von Fällen ist die gesamte Quadricepsmuskulatur in das Gebiet der Hüfte hinaufverlagert, sodaß vorne wie hinten regelrechte Gesäßbacken entstanden sind. Dieses Mißverhältnis von hypo- und aplastischen Knochen einerseits und augenscheinlich geringer reduzierter Muskulatur andererseits betrifft mehr die untere als die obere Extremität. Es wäre reizvoll, festzustellen, welche Muskeln im einzelnen fehlen, hypoplastisch oder normal vorhanden sind.

Bei den Phokomelien war in der Mehrzahl der Fälle ein Ellbogengrübchen zu beobachten, auch wenn kein knöchernes Gelenk vorlag. Selbst bei Deformitäten, bei denen ein einzelner Armknochen als Rudiment vorhanden war, ließ sich diese grübchenförmige Einziehung finden.

Möglicherweise gibt dieser Umstand einen Hinweis auf den Schädigungs-Mechanismus. Es wäre denkbar, daß die Knochenschädigung zu einem Zeitpunkt abgelaufen ist, wo die Muskeldifferenzierung sich von der Entwicklung der Knochen bereits gelöst hat und allein und getrennt davon abläuft. Dieser Vermutung konnte leider nicht tiefer nachgegangen werden.
Neben dieser morphologischen Differenzierung aller Mißbildungsfälle noch weiter in die Einzelheiten der peripersten Extremitätsschädigungen vorzudringen, würde die Übersichtlichkeit einschränken und kann unterbleiben, da die Einzelfälle in einem nachfolgenden Kapitel besprochen werden sollen.
Die einzelnen Phokomelie-Befunde hingegen werden in einer Zusammenstellung vereinfachter Schemakarten dargestellt.

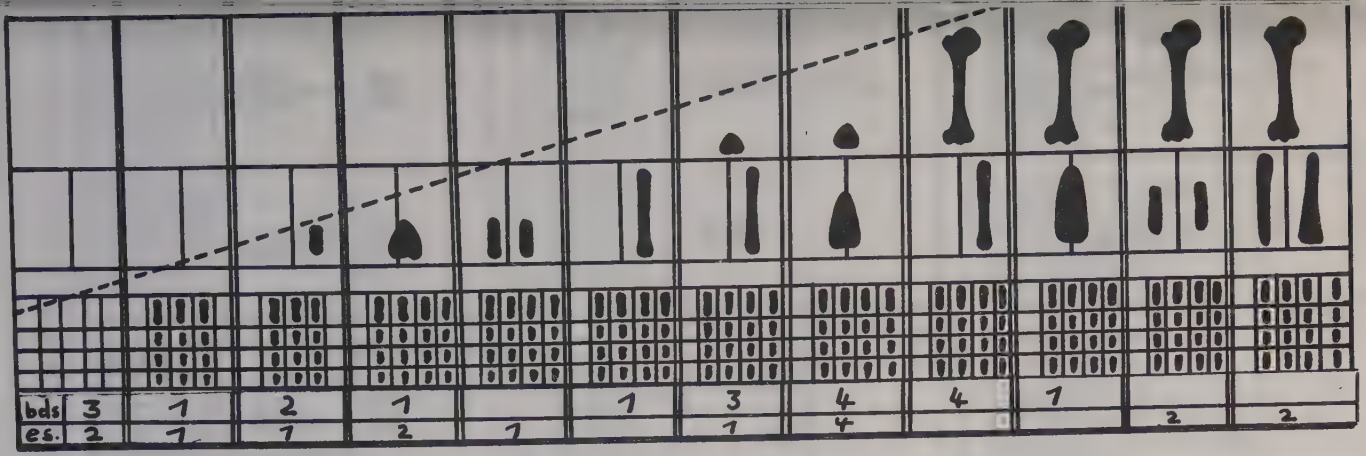
Hier sind - wie besprochen - schematisch die reinen Knochendefekte unter Abstraktion von Lage und räumlicher Zusammengehörigkeit dargestellt.

Die Extremitäten wurden in eine Tabelle gezeichnet, in der für jeden Knochen ein eigenes Feld vorgesehen ist und bei der die Ulna jeweils rechts zu liegen kommt, was wechselweise einer anterio-posterioren und bei der anderen Extremität einer posterior-anterioren Röntgenaufnahme entspricht.

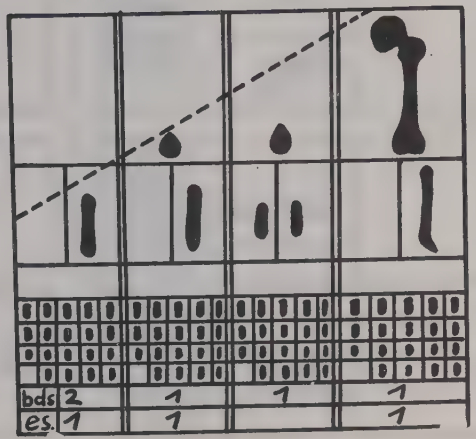
Rechts	Links
Humerus	Humerus
radius ulna	radius ulna
Phalangen	Phalangen

Im Anschluß an die Phokomelie-Befunde werden einige andere Einzelfälle abgebildet, auf die später verwiesen werden wird.

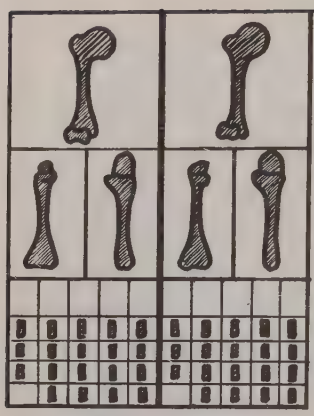
Um die Lückenlosigkeit zu demonstrieren, mit der fast alle Übergänge von der reinen Amelie über Phokomelie und Radius-Aplasie bis zum isolierten Defekt des Daumens zu finden sind, sei auf Tab. 4 verwiesen, in der die Reihe der an Expressivität zunehmenden Mißbildungen dargestellt sind. Die Zahlen beziehen sich auf Doppel- oder Einseitigkeit der Phänomene.



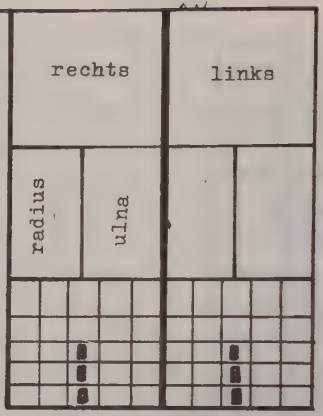
Tab.4) a) Darstellung der Übergänge einzelner Missbildungsformen in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit.Darstellung der Verhältnisse der oberen Extremität.



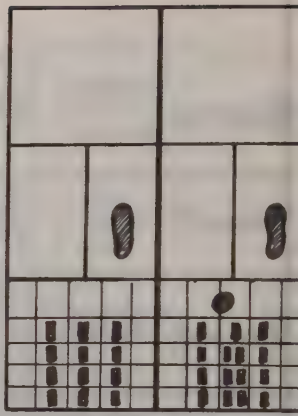
Tab.4) b) Darstellung der Übergänge einzelner Missbildungsformen in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit.Darstellung der Verhältnisse der unteren Extremität.



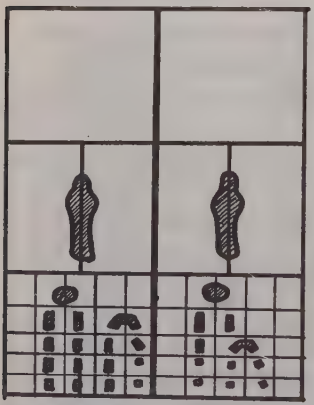
normales Diagramm



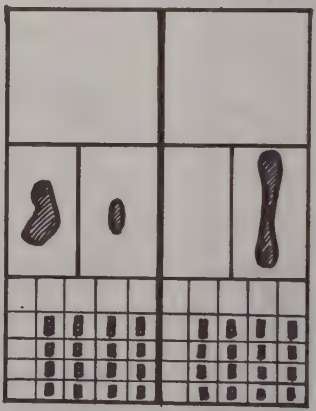
S.1) B.Heinz,26.11.6o(2/1)

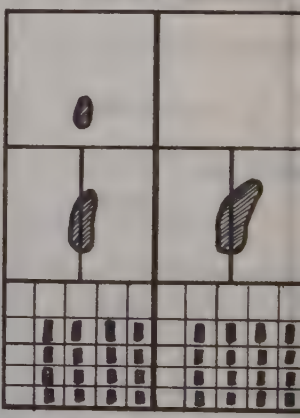


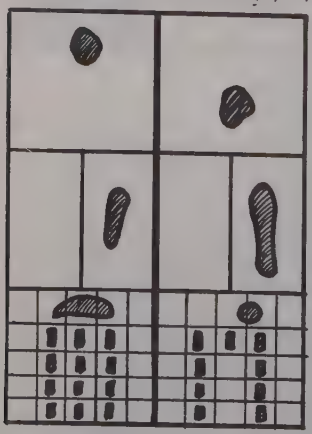
S.2) Sch.Rita,19.12.61



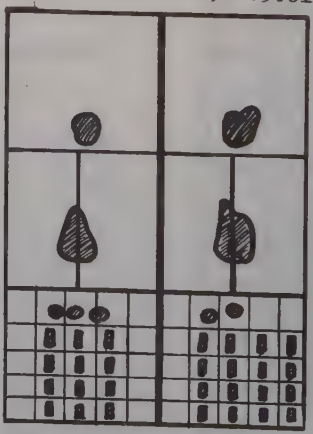
S.3) T.Fritz,3o.9.6o(2/4)



S.4) B.Angelika,1o.5.61

S.5) G.Margit,27.1o.6o

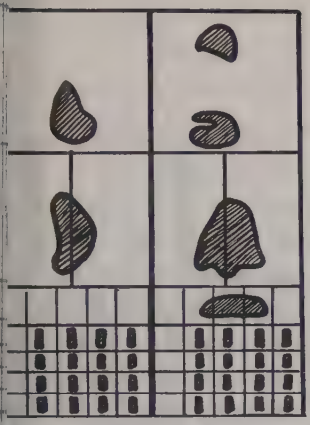


S.6) G.Ursula,21.2.61

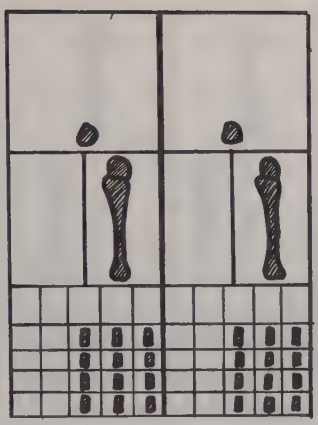


S.7) Sch.Clemens,15.12.58

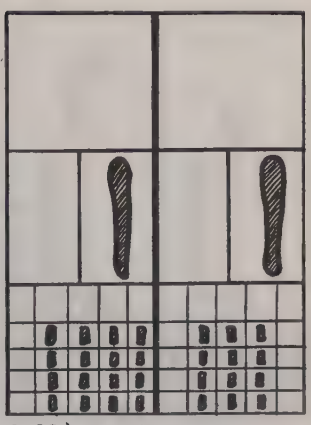
S.8) W.Arthur,4.9.61



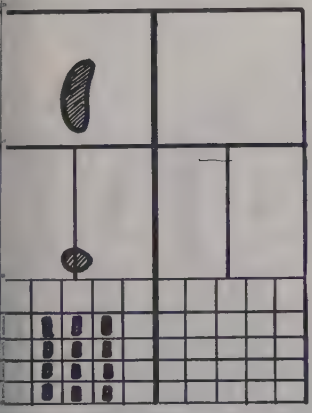
S.9) B.Ulrike,23.1.62

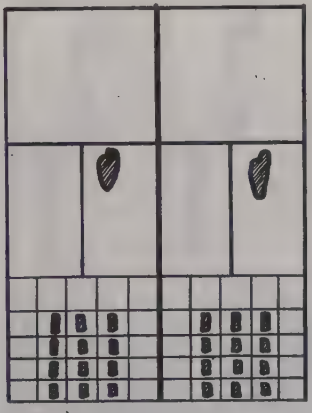


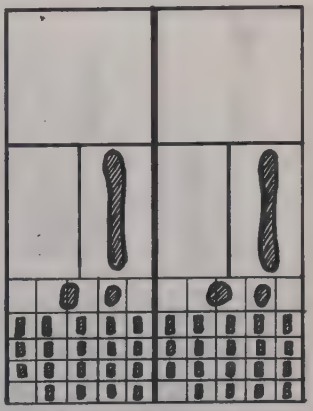
S.1o) B.Petra,1o.5.62



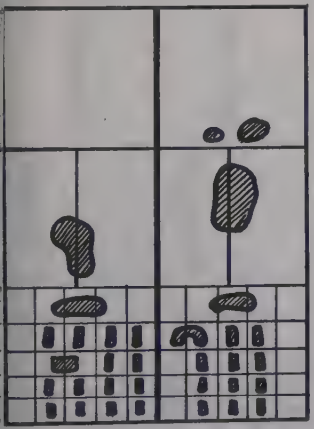
S.11) M.Holger,28.5.62



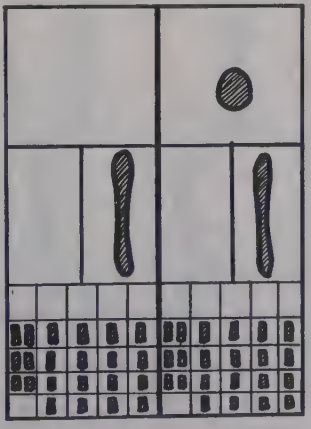
12) N.Christiane,3o.5.61

S.13) E.Robert,26.1o.61



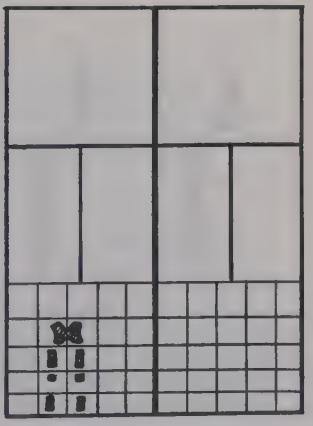
S.13) untere Extremität.



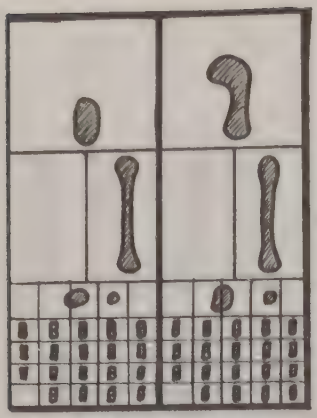
S.14)L.Gotthilf,28.6.61



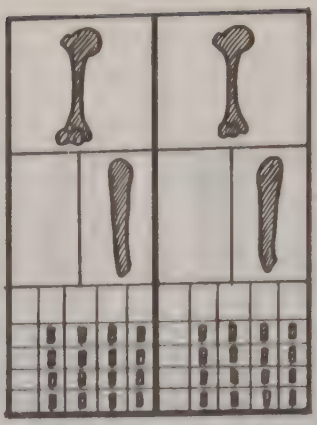
S.14) untere Extremität.

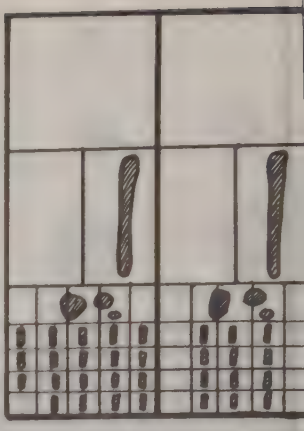


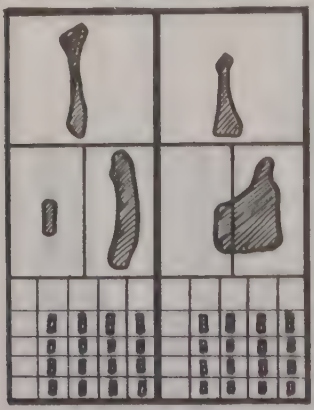
S.15) H.Hildegard,11.2.6



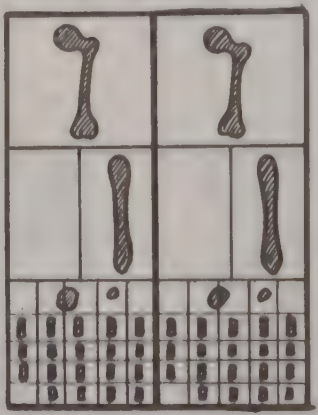
S.16) S.15) untere Extrem.

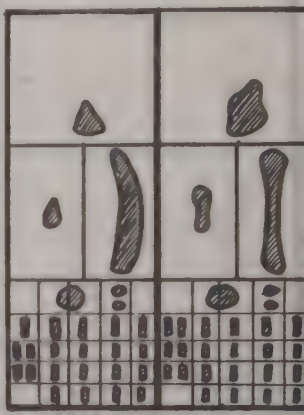


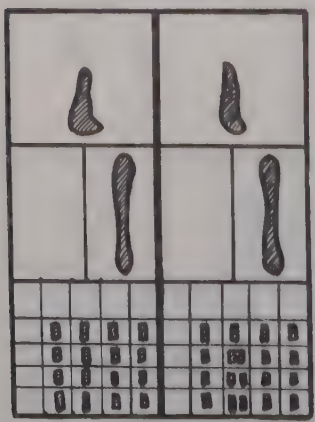
S.17) B.Andrea,7.5.61

S.17) untere Extremität



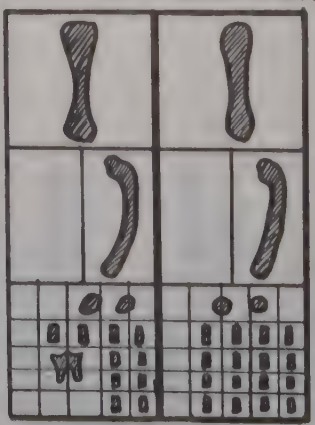
S.18) F.Peter,1.1o.6o



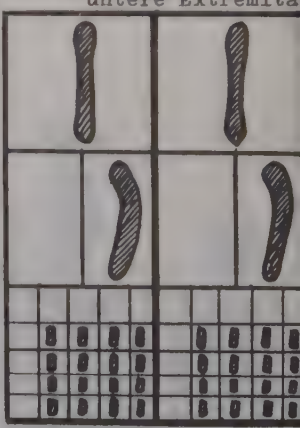
S.18) untere Extremität.

S.19) Sch.Alfred,11.9.
untere Extremitä



S.2o) H.Gerolf,7.1.62



S.21) F.Petra,16.12.61



S.22) H.Peter,11.8.62(3

3. Kasuistik

Entsprechend Tab. 3 sollen nun die einzelnen Befunde ausführlich besprochen werden.

(1) Amelien: unter den 5 beobachteten Fällen bezieht sich das vollständige Fehlen von Extremitäten ausschließlich auf die obere Extremität, ist vorwiegend doppelseitig und bei Einseitigkeit nur auf der linken Seite beobachtet worden. Bei beiden einseitigen Amelien ist jeweils der rechte Arm schwer mitgeschädigt. Bei den drei doppelseitigen Amelien fand sich zweimal eine Schädigung der Beine.

Zwei der Kinder sind bereits bald nach der Geburt verstorben, ihre Anamnese enthält Besonderheiten, die erwähnt werden sollen.

Beim Kind S. Brunhilde (2) trat neben der Amelie beider oberer Extremitäten eine schwere Mißbildung beider Ohren auf. Rechts handelte es sich um eine fast vollständige, links um eine weitgehende Gehörgangs-Atresie. Äußerlich sichtbar waren beiderseits nur kleine Hautanhängsel ohne deutliche Anlage der äußeren Ohren. Der li. Gehörgang, nur als Grübchen in Erscheinung tretend, war für die Sonde nur 2-3 mm eingängig. Die Ohrrudimente lagen auf beiden Seiten deutlich tiefer als normal (siehe Foto 2). Neben einer Varusbiegung der Tibien, einem teleangiectatischen Hämangiom der Nasenwurzel, fiel noch die deutliche Verkleinerung des Mundes auf. Die Mutter gab an, im ersten Trimon ihrer Gravidität gelegentlich ein Schlafmittel genommen zu haben. Den Namen des Mittels konnte sie nicht angeben. Der Hausarzt gab dazu an, er habe kurz vor der Gravidität Contergan verordnet. Die länglich abgelegenen Wohnverhältnisse lassen annehmen, daß neben diesem Mittel kein weiteres in Gebrauch war.

Bei dem Kind H. Hildegard, welches neben der Amelie der oberen linken Extremität noch eine echte Phokomelie des rechten Armes aufwies, verbunden mit beiderseitigen Scapula-Deformitäten, war noch eine doppelseitige Schaltstückphokomelie der unteren Extremitäten mit Tibia-Aplasie und Femur-Hypoplasie zu beobachten (siehe Foto 9). Die Mutter hatte bereits im Jahre 1959 ein normal ausgebildetes Kind geboren, das inzwischen aber verstorben ist. In der damaligen Schwangerschaft hatte sie - wie aus ihren sehr sorgfältig geführten Tagebucheintragungen zu ersehen war - innerhalb der ersten drei Monate insgesamt 30 Tabletten Contergan eingenommen. In der hier zur Debatte stehenden Gravidität hatte sie ebenfalls regelmäßig Contergan eingenommen.
Auch bei diesem Kind war neben den Extremitäten-Mißbildungen noch eine beidseitige Ohrdeformität festgestellt worden. Es handelte sich um rudimentär angelegte tiefsitzende äußere Ohren beiderseits- Zudem ergab die Obduction einen congenitalen Herzfehler und eine Hiatus-Hernie.

Nun die Darstellung der Einzelfälle:

NR:	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen-Befund:
(1)	S.Bernd 3.6.62	Contergan in der 1.bis 7. Schwangerschaftswoche. Starke Hyperemesis.	Gesundes normal ausgebildetes Brüderchen.	Siehe Foto 1). Amelie beider Arme.	Totale Aplasie beider oberer Extremitäten.
(2)	S.Brunhilde 12.11.61	Grippe im ersten Trimenon. Schlafmittel nicht mehr eruierbaren Namens(vermutlich das am 3,1o.6o verordnete Contergan) Generelle Übelkeit während der ganzen Schwangerschaft. Schlaflosigkeit.	Zwei normale und gesunde ältere Geschwister.	Siehe Foto 2) Amelie beider Arme.Varusstellung der Unterschenkel. Links Weitgehende Gehörgangsatresie,rechts Gehörgang wenige mm.sondeneingängig.Bds Missbildung der äusseren Ohren.Tiefliegende Ohrrudimente.Mikrotie,Gesichtsnaevus (Nasenwurzelhämangiom.)	Totale Aplasie beider oberer Extremitäten. Varusbiegung beider Tibien.
(3)	B.Maria 9.7.61	Starke Hyperemesis. Schlaflosigkeit. Contergan in der 6.Woche der Schwangerschaft. Geburtskomplikationen.	Gesundes normales Brüderchen wurde am 23.7.62 geboren,also nach dem missgebildeten Kind.Mütterlicherseits Schwachsinn und Lippenspalte familiär	Amelie beider Arme. Starke Valgusstellung des linken Unterschenkels. Links sind 6 Zehen angelegt.	Totale Aplasie beider oberer Extremitäten. Totale Tibiaaplasie mit kurzer valgusförmiger Fibula.links.Postachsiale Zehenstrahlverdoppelung links.Hypoplasie der rechten Tibia mit Aplasie des proximalen Knochenkernes.Luxatio coxae congenita. Siehe Rö.-Aufnahme 13).
(4)	H.Hildegard 11.2.62	Zahnschmerzen in der Gravidität,in deren Folge in der 2.und 3.Schwangerschaftswoche unter komplikationsreich verlaufener Anaesthesie mehrere Zähne extrahiert wurden. Schlaflosigkeit. Contergan im gesamten ersten Trimenon.	1959 Geburt eines normal ausgebildeten,inzwischen verstorbenen Kindes.Im 1. Trimenon hatte die Mutter 3o Tabl.Contergan eingenommen. 196o gesundes normales Kind. Cyklusanomalie der Mutter	Amelie des linken Armes. Rechts Phokomelie mit 2 gabelförmigen Fingern. Stark verkürzte phokomele untere Extremitäten. Rudimentäre,tiefsitzende äussere Ohren bds. Tibiawärts eingeknickte Füsse.Siehe Foto 9)	Totale Aplasie der linken oberen Extremität mit Dysplasie der Scapula.Lang ausgezogener proc.acromialis.Rechts Scapula wie links,Anlage zweier mesophalangeal hypoplastischer Finger,mesocarpal knöchern syndaktyl.(echte Phok omelie).An der linken unteren Extremität hypoplastischer Femur und Tibiaaplasie,rechts rudimentäres Femurstück,Tibiadefekt wie links Hiatushernie,vitium cordis congenitum(Septumdefekt).Siehe Rö.-Aufnahme 14)
(5)	N.Christiane 3o.5.61	Starke Hyperemesis. Blutungen im 8/9.Monat. Abortus imminens. Grippe im ersten Trimenon. Contergan in der 4.-7. Woche der Schwangerschaft. Schlaflosigkeit.	1957 gesundes normales älteres Brüderchen.	Amelie der linken oberen Extremität.Die rechte obere Extremität weist eine Phokomelie mit 3 Fingern auf.	Totale Aplasie der linken oberen Extremität. Rechte obere Extremität: Humerusrudiment,im Bereich des Unterarmes rudimentäre radioulnar-Synostose,Anlage des achsialen Fingerstrahles bei fehlendem prae -und postachsialem Strahl. Siehe Rö-Aufnahme 16)

(2) Phokomelien:

Neben den 15 nachfolgend beschriebenen Kindern mit Phokomelien befanden sich noch Phokomelie-Fälle, die im Zusammenhang mit einem andersartigen Hauptbefund im entsprechenden Kapitel besprochen wurden (2 Amelien und eine bds. Tibia-Aplasie). Insgesamt betraf die Phokomelie, wie bereits erwähnt, bei zwei Kindern die untere, bei zwei Kindern die obere und untere, und bei 11 Kindern nur die obere Extremität (= 73%).

Eine echte Phokomelie wurde nur zweimal beobachtet, wobei bei dem einen Kind (E. Robert, 2) ein kleines Ulna-Rudiment vorhanden war, aber wegen des Schweregrades des Gesamtbildes doch von einer echten Phokomelie gesprochen werden kann.

Beim Kind T. Fritz (4), geb. 30.9.60, das neben einer doppelseitigen Phokomelie der oberen Extremitäten noch ein Vitium cordis congenitum aufwies, ergab die mütterliche Anamnese einen äußerst komplikationsreichen Schwangerschaftsverlauf. Nachdem die Mutter bereits einmal einen Abort gehabt hatte, bestand in den ersten Wochen der neuen Gravidität die gleiche Gefahr. Wegen des Abortus imminens lag die Mutter ab der 5. Woche im Krankenhaus, nachdem starke Blutungen aufgetreten waren. Nach der Entlassung traten in der 9. Woche erneut Blutungen auf. Im 4. Monat verspürte die Mutter sehr schmerzhafte Kindsbewegungen. Nach familiären Streitigkeiten traten im 4. Monat psychisch bedingte Krampfanfälle auf. (Die Mutter macht dabei alles andere als einen hysterischen Eindruck.)

In der Spätgravidität stellte sich zudem noch eine Pyelitis Gravidarum ein. Die Patientin wurde mit Androgenen behandelt. In der gesamten Schwangerschaft erhielt die Frau eine Unzahl von Medikamenten, von denen nur Primolut N, Avafortan, Noludaretten, Sedapon, Proluton, Lutren und Lutrogen, Polyvital, Bellergal und Decentan genannt seien. Während der ganzen Gravidität klagte die Patientin über im Unterbauch lokalisierte Schmerzen. In der Familie des Mannes besteht erblich eine cutane Syndaktylie zweier Zehen.

Die Mutter des Kindes B. Angelika (5), geb. 10.5.61, die an einer Lues leidet und sehr ungünstigen sozialen Verhältnissen entstammt, machte keinen Hehl daraus, daß sie das Kind, welches bereits 3 Monate nach der zweiten Hochzeit zur Welt kam und 4 Geschwister aus einer ersten Ehe hatte, nicht gewünscht hatte. Die Mutter arbeitete schwer in einer Metzgerei und gab ohne weiteres zu, daß sie in ihrem Verhalten während der Gravidität keine Rücksicht auf ihren Zustand genommen habe und ihr ein Abort willkommen gewesen

wäre. (Ob hierzu ein konkreter Versuch unternommen wurde, ließ sich natürlich nicht in Erfahrung bringen.) Der Vater des Kindes ist Potator. Die Mutter litt in der Schwangerschaft an Schlaflosigkeit, Kreuzschmerzen und Atembeschwerden. Zudem lebte sie in ständigen Auseinandersetzungen mit ihrem Mann, was sicherlich eine ausgesprochene Dauer-Stress-Situation darstellte. In der 6. - 12. Woche wurde Thalidomid als Algosediv und Contergan eingenommen. Eine Erkältungskrankheit war vorausgegangen. Das aus dieser Schwangerschaft resultierende Kind hatte eine Phokomelie beider oberer Extremitäten mit jeweils 4 Fingern, außerdem eine Mißbildung der Scapulae, ein teleangiectatisches Hämangiom der Nasenwurzel sowie einen Hypertelorismus.

Beim Kind B. Andrea (14), geb. 7.5.61, lag eine beiderseitige Radius-Aplasie mit Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles und damit verbundener Klumphand-Stellung vor. Ausserdem eine Phokomelie der unteren Extremitäten, eine Gaumenspalte, Hypertelorismus, rechtsseitige Choanal-Atresie und Dysplasien im Genitalbereich (Clitoris-Hypertrophie und Schambehaarung). Es fielen die starken Muskelwülste auf, die in anderem Zusammenhang bereits erwähnt wurden, und die einer nach oben verschobenen Oberschenkel-Muskulatur entsprechen und den Eindruck von Gesäßbacken erwecken (siehe Foto 11). Die Mutter, welche in der Frühschwangerschaft Schwerarbeit im Walde leistete, hatte zum Zeitpunkt der erwarteten Periode geringe Blutungen, litt an Schlafstörungen, Nervosität, Hyperemesis und war zudem noch Stress-Situationen in Form familiärer Auseinandersetzungen ausgeliefert. Sie nahm in der ersten Schwangerschaftshälfte ein Schlafmittel ein, dessen Name sich nicht mehr eruieren ließ.

Nr.	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen - Befund:
(1)	B.Heinz 26.11.6o	Erbrechen. Rö.-Durchleuchtung in der 4. Schwangerschaftswoche. Schmerzzustände Contergan von der 7.bis 1o. Schwangerschaftswoche.	Zwei normale gesunde ältere Kinder.	Echte Phokomelie der oberen Extremitäten,wobei beiderseits nur ein einziger Finger vorhanden ist,der linksseitig wegen beginnender Gangrän amputiert werden musste. Phokomelie beider oberer Extremitäten.Kapilläres Hämangiom an der Nasenwurzel.(Siehe Foto 8). Ausgeprägte Phokomelie aller Extremitäten.	Es ist lediglich ein dreiteiliger einzelner Fingerstrahl an Stelle beider oberer Extremitäten vorhanden. Hypoplasie beider Scapulae bei auffälliger Länge der Processus acromiales. Siehe Rö.-Aufnahme 2o).
(2)	E.Robert 26.1o.61	Hyperemesis. Schmerzzustände,Schlaflosigkeit,Erkältung,Grippe. Kein Thalidomid.	Zwei normale gesunde ältere Kinder. Vater Potator. Die Mutter hat starke Cyklusstörungen.	An der oberen Extremität links und rechts jeweils drei Finger,an den unteren Extremitäten jeweils Anlage aller 5 Zehen. Siehe Foto 5).	re An beiden oberen Extremitäten totale Humerus - Und Radiusaplasie. Vorhanden ist im Unterarmbereich lediglich jeweils eine rudimentäre, im distalen Teil aplastische Ulna.Anlage nur des achsialen Fingerstrahls. An beiden unteren Extremitäten totale Femur - und Tibiaaplasie.5 Zehenstrahlen,Talus,Calcaneus angelegt.
(3)	S.Rita 19.12.61	In der 5.Schwangerschaftswoche Rö.-Aufnahme. Schlafstörungen,Erkältungskrankheit.Contergan in der 4.-6.Woche. Stress-Situation.Grippemittel eingenommen.	Ein normales älteres Kind.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Links sind 4 Finger, rechts 3 Finger vorhanden.Hämangiom an der Stirne. Siehe Foto 3)	Beiderseits totale Humerusaplasie.In den beiden Unterarmbereichen Radiusaplasie und rudimentäre Anlage der distalen Ulmateile.In der Hand ist nur der achsiale Strahl ausgebildet.Links ist d die Baso-Meso-und Engphalanx des 2.Fingers verdoppelt.Im Handwurzelbereich liegt ein querovaler Knochenkern vor.(links)
(4)	T.Fritz 3o.9.6o	Blutungen in den ersten 4 Monaten.Krampfanfälle im 4.Mo. Schmerzzustände,Schlafstörungen,Stress-Situationen,Hormonbehandlung,Krankenhausaufenthalte,zahlreiche Medikamente. Kein Thalidomid. ~~Toxoplasmose~~ Toxoplasmose.	Aborte: 1959 1961 1962 1958 und 1959 Curettage. Familiär vorkommende Syndaktylie zweier Zehen.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Rechts liegen 4 Finger, links 3 Finger vor.Hiervon sind zwei cutan syndaktyl. Vitium cordis congenitum. Nierenmissbildung.	Rechte obere Extremität: Humerusaplasie, proximal hypoplastische Synostose von Radius und Ulna.Verschmelzung von Os hamatum und capitatum.Aplasie des praeachsialen Fingerstrahls.Meso - Telebrachyphalangie des Dig.minim. Mesocarpale 4 und 5 syndaktyl. Linke obere Extremität:Humerusaplasie, proximal hypoplastische Synostose von Radius und Ulna.Verschmelzung von Os capitatum und hamatum.Zwei Basophalangen syndaktyl. 2 Mesophalangen hypoplastisch Überlänge der processus acromiales sowie Überlänge der Claviculae. Siehe Rö.-Aufnahme 15).
(5)	B.Angelika 1o.5.61	Schmerzzustände,Schlaflosigkeit,Lues,Erkältungskrankheit,Stress-Situationen,Thalidomideinnahme als Algosediv und Contergan in der 6. bis 12.Woche. Nabelschnurkomplikation.	4 normale gesunde ältere Geschwister.Vater Potator. Kind war unerwünscht.Mutter hat Lues.Schlechte soziale Verhältnisse.Das Kind war vor ehelich concipiert,Die Geschwister stammen aus 1.Ehe.	Beidseitige Phokomelie der oberen Extremitäten.Es sin jeweils 4 Finger vorhanden. Hämangiom an dero Nasenwurzel. Hypertelorismus.	Überlänge der processus acromiales. Beidseitige Humerusaplasie. Rechte obere Extremität: Zwei kurze Knochenrudimente im Unterarmbereich, Praeachsiale Fingerstrahl-Aplasie. Linke obere Extremität:Radiusaplasie, Hypoplasie der Ulna,praeachsiale Fingerstrahlaplasie.

Nr:	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen - Befund:
(6)	G.Margit 27.1o.6o	Schmerzzustände,Schlaflosigkeit,starke Hyperemesis,Erkältungskrankheit,Taubheitsgefühl in den Extremitäten. Contergan in der 6.Schwangerschaftswoche.	Normales gesundes älteres Kind.	Beiderseitige Phokomelie der oberen Extremitäten.Es sind jeweils 4 Finger vorhanden. Kapilläres Hämangiom auf der Oberlippe. Siehe Foto 6).	Rechte obere Extremität:Humerusrudiment und grob dysplastische Ulna. Radiusaplasie. Aplasie des praeachsialen Fingerstrahles bei hochgradiger Hypoplasie des postachsialen Strahles. Linke obere Extremität: Humerusaplasie,Radiusaplasie,Ulnahypoplasie. Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles.
(7)	G,Ursula 21.2.61	Schlafstörungen,Contergan bereits vor der Gravidität bis post partum. Analgetica.	7 ältere,gesunde,normale Kinder.Am 6.7.62 wurde ein völlig normal ausgebildetes 9.Kind geboren.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Links sind 2,rechts 3 Finger vorhanden. Naevus teleangiectaticus an der Stirne.Hypertelorismus. Siehe Foto:1o).	Beidseitig: Kleines Humerusrudiment und Ulnahypoplasie,Radiusaplasie. Linke obere Extremität:Verschmelzung von Os capitatum und hamatum.Anlage lediglich der Metacarpalia des achsialen Strahles sowie die Phalangen 2 und 4 . Rechte obere Extremität:Querovaler Knochen im Handwurzelbereich.Aplasie des prae-und postachsialen Fingerstrahles.
(8)	S.Clemens 15.12.58	Schmerzzustände,Schwindelgefühl,Starke Hyperemesis, Grippe.Stress-Situation. Röntgen-Durchleuchtung in der 2.Schwangerschaftswoche. Thalidomidhaltiges Grippex in der 4.und 5.Woche eingenommen. Antiemetica.	Die Mutter hat Cyklusanomalien. Sonstv unauffällig. Cyklusanomalien.	Phokomelie bieder oberer Extremitäten.Links sind 4,rechts 3 Finger vorhanden. Siehe Foto 4).	Beidseitig: Distales kleines Humerusrudiment sowie stark hypoplastische Radio - ulnar-Synostose. Linke obere Extremität: Aplasie des praeachsialen Fingerstrahles. Rechte obere Extremität: Aplasie des prae- und postachsialen Fingerstrahles.
(9)	W.Arthur 4.9.61	Hyperemesis,Schmerzzustände Schlaflosigkeit. Contergan ab der 6. Woche bis post partum. Antiemetica.	3 normale,gesunde,ältere Kinder. Cyklusstörungen.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Es sind jeweils nur drei Finger vorhanden. Kapilläres Hämangiom auf der Stirne.	Beidseitig:Distales kleines Humerusrudiment sowie Anlage eines einzigen,stark hypoplastischen Unterarmknochens,der aus den synostosierten Radien und Ulnae besteht.Querovaler Knochenkern im Handwurzelbereich. Rechte obere Extremität:Aplasie des praeachsialen Fingerstrahles sowie der Phalangen des 2.Fingers. Linke obere Extremität:Anlage des achsialen Fingerstrahles.
(1o)	B.Ulrike	Normale Schwangerschaft. Das Kind war bei der Geburt blau. Kein Thalidomid.	Ei älteres Kind an Pankreasfibrose gestorben.(war aber normal ausgebildet) Eine nahe Verwandte hat eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Es sind jeweils 4 Finger vorhanden.	Linke obere Extremität:Es ist ein distaler und ein proximaler Humerusk rn vorhanden. Radius und Ulna sind stark hypoplastisch und synostosiert.Querovaler Knochen im Handwurzelbereich.Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles. Rechte obere Extremität: Distaler rudimentärer Humerusrest liegt vor.Radius und Ulna sind stark hypoplastisch und synostosiert.Aplasie des praeachsialen Fingerstrahles.

Nr:	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen - Befund:
(11)	L.Gott-hilf 28.6.61	Schmerzzustände,Schlafstörungen,Hyperemesis,Erkältungskrankheit,Sturz über eine Kellertreppe in d er 4.Schwangerschaftswoche.Contergan von der 7.-lo. Woche. Hormonbehandlung. Antiemetica.	Unauffällig. Primipara. Cyklusanomalien.	Phokomelie aller Extremitäten. Links sind 3,rechts 4 Finger vorhanden.Die Füsse weisen jeweils 6 Zehen auf. Kapilläres Hämangiom an der Stirne.Hypertelorismus. Muskelwülste an den Oberschenkeln.Siehe Foto 7). Chondrodystrophia punctata calcaria.	Obere Extremität:rechts:Humerusaplasie, rudimentäre Anlage von Radius und Ulna, die völlig synostosiert sind.Querovaler Knochen im Handwurzelbereich.Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles.Basophalanx 2 und 3 synostosiert.Links: Zwei kleine distale Humeruskerne vorhanden.Radius und Ulna rudimentär und synostosiert.Querovaler Knochen in der Handwurzel.Fehlen von prae-und postachsialem Strahl.Anlage des praeach.Metacarpale.Beidseitig:Hypoplastische Scapuläe bei Überlänge der proc.acromiales.Untere Extremität: links:Grobes Femurrudiment.Unterschenkel wie rechts. Rechts:Neben Femuraplasie Tibiaaplasie.Anlage zusätzlicher Metatarsalia und Phalangen im praeachsialen Strahl. Bds: Dysplastische Hüftgelenke. Rö. 18)
(12)	B.Petra lo.5.62	Starke Hyperemesis,Schmerzzustände,Schlafstörungen,Erkältungskrankheit.Stress-Situation Contergan in der 5.bis lo,Woche der Graviditât. Analgetica,Antiemetica,Grippemittel.	Unauffällig. Primipara.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Es sind jeweils nur 3 Finger vorhanden.Kapilläres Hämangiom an der Stirne.	Beiderseits nur Rudimente der Scapulae erhalten.(verkürzter Pfannenhals,und Pfanne normale Spina).An Stelle des Humerus nur ein kleiner Rest des Condylus.Radiusaplasie.Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles sowie des 2.Fingers.
(13)	M.Holger 28.5.62	Sectio caesarea,alte Erstgebärende.Schlafstörungen. Contergan in der 1.bis 6. Schwangerschaftswoche.	Unauffällig. Primipara.	Phokomelie beider oberer Extremitäten.Links sind 3,rechts 4 Finger vorhanden.	Hypoplasie der Scapulae mit Überlänge der processus acromiales.Beidseitige Humerusaplasie und Radiusaplasie.Leicht hypoplastische Ulnae.Rechts fehlt der praeachsiale Fingerstrahl,links liegt eine Aplasie von prae-und postachsialem Strahl vor.
(14)	B.Andrea 7.5.61	Geringe Blutung im ersten Monat,Schwerarbeit,Schlafstörungen,Hyperemesis,Stress-Situation.In der ersten Hälfte der Grav.wurde einSchlafmittel genommen,dessen Name nicht mehr eruierbar ist.	3 ältere Geschwister, Das Zweite Kind hat eine luxatio coxae congenita. (rechtsseitig)	Beiderseitige Klumphandstellung. Phokomelie beider unterer Extremitäten.Hypertelorismus,Gaumenspalte,rechtsseitige Choanalatresie,Schambehaarung und Clitorishypertrophie.Muskelwülste an den Oberschenkeln. Siehe Foto 7).	Beiderseits congenitaler Femurdefekt und Aplasie der Tibien.Am linken Fuss prae- und postachsiale Strahlaplasie.Beiderseits Talus,Calcaneus und Cuboid angelegt. Obere Extremitäten:Beiderseits Radiusaplasie mit Fehlen des praeachsialen Fingerstrahles.Verkürzung der Ulnae. Siehe Rö.-Aufnahme 17).
(15)	S.Alfred 11.8.59	Starke Hyperemesis,Schlafstörungen,Contergan in der 2.bis 8.Woche.	Unauffällig. Primipara.	komelie beider unterer Extreiten. Kleines Femurrudiment.Im Unterschenkel ein valgus-deformierter Knochenstrahl.Ein kleines knöchernes Gebilde als Andeutung eines zweiten Strahles.Im Fuss mit cutaner Syndaktylie zusätzliche Anlage einer Baso- Meso- und Endphalanx im praeachsialen Strahl.	Linke untere Extremität:Aplasie des mittleren und proximalen Femurdrittels,die Tibia dem mittleren Drittel entsprechend. Polysyndaktylie.Überzähliger praeachsialer Strahl im Mesocarpale,Dysplasie der Mesophalanx,cutane Syndaktylie. Rechts:

(3) Radius-Aplasien, Tibia-Aplasien:

Der Radiusdefekt soll hier zusammen mit der Tibia-Aplasie besprochen werden, weil beide - was Häufigkeit und Aussehen betrifft - in einen Symptomenbereich gehören.

Ein Defekt des ulnaren bzw. fibularen Strahles ist ungleich seltener zu finden als der der radialen und tibialen Seite. Meistens ist mit dem Defekt des Radius auch ein Defekt des praeachsialen Handstrahles verbunden. Analoges gilt für die untere Extremität.

Aus dem Fehlen eines Unterarmknochens ergibt sich natürlicherweise auch ein Abweichen der Hand in Richtung des fehlenden Knochens, sodaß ausnahmslos eine Klumphand-Stellung zu beobachten ist (bzw. eine Klumpfuß-Stellung).

Bei den Radius-Aplasien fiel in 5 der 6 Fälle eine mehr oder weniger ausgeprägte Varus-Biegung der Ulna auf.

Wie bereits ausgeführt, besteht bei den Schaltstück-Phokomelien meist auch eine Radius-Aplasie, die dann dort abgehandelt wurde.

Auf zwei Kinder soll nur aufmerksam gemacht werden, bei denen eine Radius-Aplasie in Verbindung mit einer Amelie (Nr. 3) und einer Phokomelie (Nr. 14) auftrat.

Mit einem Radius-Defekt als Hauptbefund kamen 6 Kinder, mit einer Tibia-Aplasie nur ein Kind zur Beobachtung.

Hier seien die wesentlichsten Befunde zusammengestellt:

Nr	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen - Befund:
(1)	H.Gerolf 7.1.62	Hyperemesis,Angina,Schmerzzustände,Stress-Situation, Schlafstörungen.Röntgen-Aufnahme unmittelbar vor der Conception.Contergan in der 8.bis 12.Schwangerschaftswoche.Das Kind war bei der Geburt blau.Keine Spontanatmung.	Zwei normale,gesunde älter Kinder.	Beidseitige Klumphandstellung. Links 5,rechts 4 Finger. Arme beidseitig verkürzt. Beidseitige Klumpfusstellung.	Rechte obere Extremität:Hypoplasie des Humerus,Radiusaplasie,praeachsiale Handstrahlaplasie. Linke obere Extremität:Hypoplasie des Humerus,Radiusaplasie,praeachsiale Handstrahlaplasie.Verdoppelung und Syndaktylie von Baso-Meso und Endphalanx im mittleren achsialen Fingerstrahl.
(2)	H.Peter 11.8.62.	Schlafstörungen,Contergan in der 4.bis 8.Schwangerschaftswoche.	6 ältere normale,gesunde Kinder.Das Kind war sehr unerwünscht.	Beidseitige Klumphandstellung. Starke Stellungsdeformität der Finger.Die Arme sind beidseitig verkürzt. Es sind jeweils nur 4 Finger vorhanden.	Beiderseits Radiusaplasie und praeachsiale Handstrahlaplasie. Beide Ulnae in deutlicher Varusstellung.
(3)	F.Petra 16.12.61	Schlaflosigkeit,Erkältung. Stress-Situation. Contergan von Anfang der Gravidität an bis post partum	6 ältere,normale,gesunde Kinder.	Beidseitige Klumphandstellung. Arme beidseitig verkürzt. Links 4 Finger,links ebenfalls 4 Finger,von denen2 und 3 syndaktyl sind. Hypertelorismus. Kapilläres Hämangiom der Nasenwurzel.Siehe Foto 12)	Beiderseitige Radiusaplasie und Varus-Stellung der Ulnae sowie praeachsiale Handstrahlaplasie. Rechts Syndaktylie der 2/3 Baso-und Mesophalanx.Aplasie der Telephalanx 2/3.
(4)	K.Friedemann 6.6.61	Starke Hyperemesis,deswegen war die Mutter bettlägerig. Schmerzzustände,Schlafstörungen, Contergan in der 6. bis 12. Woche.	Unauffällig. Primipara.	Klumphandstellung links,4 Finger Verkürzung beider Arme. Rechts besteht ein dreigliedriger Daumen.	Linke obere Extremität: Hypoplasie des proximalen Humerusdrittels.Radiusaplasie und Fehlen des praeachsialen Fingerstrahls Kurze varusförmige Ulna. Rechte obere Extremität:Langer Humerus, stark hypoplastischer Radius,kurze plumpe varusförmige Ulna. Hyperphalangie des Daumens.
(5)	S.Petra	Ein Abort ging der Gravidität voraus.Hyperemesis. Schlafstörungen,Contergan in der 2.bis 7. Woche der Schwangerschaft.	Älteres,normales,gesundes Kind.	Starke Verkürzung beider Arme. Weitgehend korrigierte beidseitige Klumphandstellung. Beiderseitig 4 Finger.	Linke obere Extremität:Humerushypoplasie im proximalen Drittel.Synostose von Radius und Ulna mit grober Verformung derselben. Aplasie des praeachsialen Handstrahles. Rechte obere Extremität:Radiusaplasie und Aplasie des praeachsialen Handstrahles. Torquierte und grob deformierte Ulna.
(6)	F.Peter 1.1o.6o	Schlafstörungen,Erkältung, Grippe, Contergan von der 8.Woche bis in den 7.Monat hinein.	Ein älteres gesundes, normales Kind.	Phokomelie der linken oberen Extremität.Verkürzung und Klumphandstellung der rechten oberen Extremität.Beiderseits 4 Finger. Verkürzung der Beine und beidseitige Klumpfusstellung.	Linke obere Extremität:Humerushypoplasie. Breites plumpes Rudiment einer synostosierten Radius/Ulna.Aplasie des praeachsialen Handstrahles. Rechte obere Extremität: Kleines Radiusrudiment,varusförmige Ulna. Aplasie des praeachsialen Handstrahles. Untere Extremitätem: Doppelseitige Tibiaaplasie. Siehe Rö.-Aufnahme 19).

Nr	Name:	Schwangerschafts-anamnese:	Familien-anamnese:	Befund:	Röntgen - Befund:
(7)	W.Joachim 18.4.62	Erbrechen,Schlafstörungen, Keinn Thalidomid.	1959 Abort. Gesundes,älteres,normales Kind.	Beiderseitige Klumphandstellung. Rechts sind 5 Finger,links 4 Finger vorhanden.	Beidseitige Radiusaplasie mit geringer Varus-Deformierung der Ulnae.Aplasie des linken praeachsialen Handstrahles. Geringe Hypoplasie des rechten praeachsialen Metacarpale.
		Radio - Ulnar - Synostose:			
(1)	K.Bernd 2olo.61	Schlafstörungen,Contergan von der 6.Schwangerschaftswoche bis Ende 4. Monat. Das Kind war blau bei der Geburt.	Unauffällig. Primipara.	Leichte Klumphandstellung an beiden oberen Extremitäten. Beiderseitig sind nur 4 Finger vorhanden.	Linke obere Extremität:Totale Synostose eines normal langen Radius mit einer ebensolchen Ulna.Aplasie des praeachsialen Handstrahles. Rechte obere Extrem.: Synostose im oberen Drittel zweier normal langer Unterarmknochen.Aplasie des praeachsialen Handstrahles.
		Peromelien:			
(1)	M.Petra 6.12.61	Schlaflosigkeit.In der 4. Woche Rö.-Aufnahme der Thoraxorgane.In der Frühschwangerschaft eine Pyelitis.Stress-Situation.Kein Thalidomid.	Mütterlicherseits besteht eine erbliche Minderwüchsigkeit.Ledige Mutter. Sehr schlechte soziale Verhältnisse.	Peromelie des linken Oberarmes. Rechts sind nur 4 Finger vorhanden,die sämtlich deformiert sind.	Linke obere Extremität: Nur das proximale Humerusdrittel ist angelegt. Rechte obere Extremität:Fehlender praeachsialer Handstrahl.Im postachsialen Strahl fehlt das Mesocarpale,die Basophalanx geht zusammen mit dem 4.Finger spaltförmig ab.Im postachsialen Strahl Brachymesophalangie.Im achsialen 2.Finger bestehen 2 Telephalangen,keine Mesophalanx.
(2)	S.Thomas 12.8.61	Starke Hyperemesis, Kein Thalidomid. Das Kind verstarb an Leberzirrhose.	Unauffällig. Primipara.	Links fehlt die Hand und ein Teil des Unterarmes.Als Finger imponieren 5 kleine Hautwärzchen,die teilweise Nagelanlage tragen.	Peromelie im unteren Drittel des Unterarmes.
(3)	D.Jürgen 6.10.61	Schlafstörungen,Erbrechen, Im 4.Monat Schmerztabl.genommen(sicher kein Thalidomidhältiges Praeparat).	In der Familie des Mannes Ist Minderwuchs und Schwachsinn erblich.	Linker Arm stark verkürzt. Amputation im Unterarm.	Linker normaler Humerus.Im Anschluss daran zwei konisch aufeinander zulaufende kurze Knochenrudimente.(Radius und Ulna.)
(4)	D. Jürgen 1.8.61	In der 7.Woche Abortus imminens,Blutungen,Schmerzzustände,in der 2.Schwangerschaftswoche Sturz aus der Strassenbahn. Kein Thalidomid.	Zwei normale,ältere,gesunde Kinder.	Links fehlen die Zehen.	Verkürzung der Mesophalanx 2 der rechten Hand. Am linken Fuss fehlen die Zehen. 5 Metatarsalia sind angelegt,wobei 2 und 3 rudimentär sind.

(4) Radio-ulnare Synostosen:

Beobachtet wurden im Zusammenhang mit Schaltstück-Phokomelien mehrere Fälle, bei denen rudimentäre Anlagen eines mit der Ulna verschmolzenen Radius sichtbar waren. Außerdem wurde ein Fall einer radio-ulnaren Synostose in Verbindung mit einer Radius-Aplasie beschrieben.

Ein weiterer Fall sei hier geschildert, bei dem die Oberarmknochen normal, die Unterarmknochen als solche trotz der Synostose deutlich erkennbar sind und bei dem der praeachsiale Handstrahl aplastisch ist. Näheres in der nachfolgenden Tabelle.

(5) Numerische Schwankungen in der Strahlenzahl:

Polydaktylie als häufigste Variation in der Strahlenzahl wurde bereits im Zusammenhang mit anderen Deformitäten unter Amelie (3), Phokomelie (3, 11, 15) und Radius-Aplasie (1) beschrieben. Oligodaktylie, die sowohl bei den Phokomelien als auch bei den Radius-Aplasien in der Regel beobachtet wurde, soll hier nicht mehr geschildert werden. Meistens handelte es sich bei diesen Oligodaktylien um den Ausfall des praeachsialen Handstrahls, gelegentlich war aber auch der postachsiale Handstrahl und in einzelnen Fällen ein Finger des achsialen Strahls davon betroffen.

Die untere Extremität war seltener Schwankungen der Strahlenzahl unterworfen als die obere Extremität.

Als gewissermaßen geringste Schädigung in der Reihe der Defekte von der Amelie bis zur einfachen Syndaktylie kann das alleinige Fehlen des praeachsialen Handstrahles betrachtet werden, welches einmal als isolierter Defekt beobachtet werden konnte.

Es handelt sich um die am 24.7.61 geborene B. Susanne, bei der neben oben genanntem Defekt lediglich noch eine beidseitige Klumphandstellung zu beschreiben war. Die Mutter, die bereits drei gesunde und normale Kinder geboren hatte, hatte in der 6. Woche der Gravidität Contergan verordnet bekommen, welches sie bis in die 10. Schwangerschaftswoche einnahm.

Neben diesen typischen, eine lückenlose Reihe bildenden Mißbildungen des Dysmelie-Syndroms wurden jedoch auch Kinder mit peripheren Hypoplasien gesehen, die in ihrer Symptomatik den Kreis dieses eng umschriebenen Syndroms sprengen. Sie sollen in einem letzten Abschnitt geschildert werden.

(6) Periphere Hypoplasien:

Hierunter fallen in erster Linie, wie bereits früher gesagt, die Peromelien.

Von der Acheirie und der Adaktylie bis zur Quasi-Amputation im proximalen Extremitätenbereich reicht hier die Skala des zu Beobachtenden. Bei der Lektüre der in der Tabelle aufgeführten Befunde ist auffallend, daß in drei Anamnesen Faktoren auftauchen, die schon bisher als teratogen bekannt waren und als deren typische Folge man die Peromelie kannte. Unter den hier beobachteten 4 Fällen befanden sich je eine Peromelie im Oberarm, Unterarm, Unterschenkel und Fuß. Alle Defekte bezogen sich auf die linke Extremität. Ebenso ließ sich in allen Fällen eine Thalidomideinnahme in der Frühschwangerschaft mit Wahrscheinlichkeit ausschließen, was der Ansicht Wiedemanns entspricht, der der Meinung ist, daß diese Art der Mißbildungen nicht zu dem im Zusammenhang mit der Anschuldigung des Thalidomid diskutierten Syndrom zu zählen ist.

Im Anschluß an die Beschreibung der in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen beobachteten 36 Neugeborenen sei noch ein weiteres Kind erwähnt, welches zwar keine Mißbildungen der Extremitäten aufwies, welches aber mit den Begleitmißbildungen in die Klinik kam, von denen Wiedemann sagt, daß sie in den Bereich des Dysmelie-Syndroms zu rechnen seien, auch wenn sie unabhängig von Extremitätenmißbildungen aufträten.

Das Kind O. Gunda, welches neben einem Hypertelorismus lediglich eine schwere Mißbildung des linken äußeren Ohres aufwies, wurde am 22.4.1961 geboren. Das äußere Ohr lag sehr tief und bestand nur aus zwei kleinen häutigen Anhängseln. Die Mutter war eine Primipara, deren Schwanger-

schaft außer Schlafstörungen keine Anomalie bot. Allerdings hatte die Mutter von der zweiten Woche bis zum 5. Schwangerschaftsmonat Contergan eingenommen.

4. Statistische Ergebnisse der Befragung

Bei der Erhebung der mütterlichen Schwangerschafts-Anamnesen wurde versucht, die Gesamtheit der die Gravidität bestimmenden und auch der bisher als teratogen angesehenen Faktoren zu berücksichtigen.

Jedoch war von Anfang der Untersuchungen an der Verdacht auf den Einfluß eines peristatischen Faktors gerichtet, der die in der Bundesrepublik beobachtete Mißbildungswelle ausgelöst haben mußte.

Unter den ätiologischen Verdachtsmomenten ließen sich einige von vorneherein ausschließen, da sie für das Entstehen dieser Mißbildungen fast mit Sicherheit nicht verantwortlich gemacht werden konnten.

Hierunter fiel in erster Linie der Einfluß radioaktiver Strahlung, da die Häufigkeit von Extremitätenmißbildungen in geographisch gut abgrenzbaren Räumen auftrat, was sich nicht mit der atmosphärischen Radioaktivität in Einklang bringen läßt.

Weitgehend ausklammern ließen sich mißlungene Versuche krimineller Aborte, weil es solche auch bereits vor Auftreten der Mißbildungswelle gegeben hat. (Wobei aber nicht die Vermutung ausgeschlossen sein soll, daß manche Mißbildungen nicht auch das Ergebnis eines mißlungenen Abtreibungsversuches sein könnte.)

Andere Einflüsse, die als potentiell mitbeteiligte Schädigungsfactoren angesprochen werden können, sollen hier angeführt werden. Dabei ist es aber wichtig, einige grundsätzliche Bemerkungen über die Zusammensetzung des in der Kinderklinik beobachteten Krankengutes zu machen:

Die Zusammenstellung mütterlicher Anamnesen bei mißgebildeten Kindern kann auf einem repräsentativen Querschnitt sol-

cher Mütter beruhen, wenn ihre Auswahl dem Zufallsprinzip überlassen wurde. Dies geschieht z.B., wenn alle jene Mütter erfaßt werden, die in einer bestimmten Frauenklinik mißgebildete Kinder zur Welt bringen. Die Ergebnisse, die aus der Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes resultieren, können im Vergleich mit den Normwerten gesunder Kinder gewertet werden.

Davon kann jedoch bei der Zusammensetzung der hier geschilderten Kinder nicht die Rede sein. Es handelt sich um keinen repräsentativen Querschnitt. Eine objectivierbare repräsentative Aussage sollte hier aber auch gar nicht versucht werden, vielmehr sollte ein gegebenes und vorhandenes Material gesichtet werden.

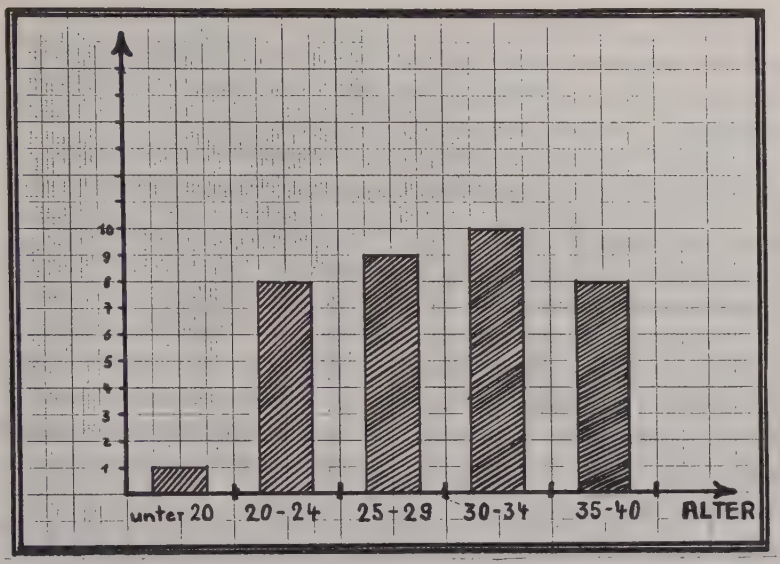
Es sollen nun der Reihe nach die Besonderheiten besprochen werden, welche sich aus den Fragebögen ergaben.

Von den 36 Müttern waren 11 Primiparae, 10 Mütter hatten vorher einmal, 7 Mütter zweimal und 8 Mütter mehrmals geboren. Von den Primiparae waren zwei zur Zeit der Geburt und drei zur Zeit der Conception noch ledig. Diese Zahl sei nur deswegen genannt, weil erfahrungsgemäß die Quote krimineller Abortversuche und auch die Zahl der mit einer Gravidität verbundenen Stress-Situationen bei ledigen Müttern höher liegt als bei Verheirateten.

Die 25 Mütter, die vor dem mißgebildeten Kind bereits mehreren anderen Kindern das Leben geschenkt hatten, gaben ausnahmslos an, daß bei diesen Kindern keine Mißbildungen festgestellt worden seien.

Zwei der Mütter hatten nach einer weiteren Schwangerschaft, in der sie im Gegensatz zur vorausgehenden kein Thalidomid eingenommen hatten, vollausgebildete und normale Kinder zur Welt gebracht.

Die Betrachtung des Gebäralters der Mütter ergab, wie das Tab. 6 zeigt, daß das häufigste Durchschnittsalter zwischen 30 und 34 lag, dicht gefolgt von der Spanne zwischen 25 und 29 Jahren. Mit gleicher Häufigkeit war die Altersspanne von 20-24 und die von 35-38 gegeben.



Tab. 6: Gebäralter der Mütter.

Neben diesen eher grundsätzlichen Komponenten mütterlicher Konstitution und sozialer Verhältnisse waren in erster Linie solche Vorgänge und Ereignisse von Interesse, die störend auf den Verlauf der Schwangerschaft einwirken konnten.

In diesem Zusammenhang ist die Frage nach psychischen Belastungsmomenten während der Gravidität interessant, da eine ausgesprochene Stress-Situation im Sinne einer sympathico-adrenalen Notfallfunktion auf die Schwangerschaft schädigend einwirken kann, wie A. Maier (28) zeigt. Bei den 36 Müttern ergab sich auf Grund familiärer Ereignisse, wobei als Stress jeweils nur Todesfall, schwere Krankheit oder Unfall und erhebliche Auseinandersetzungen gewertet wurden, daß 8 mal eine Stress-Situation in der Frühgravidität gegeben war. Dies entspricht 22% der Fälle.

Danach soll hier die Frage der nervösen Reiz- und Angstzustände sowie der Schlafstörungen untersucht werden.

Von den 36 befragten Müttern gaben 32 an, im ersten Tri-

menon ihrer Gravidität an Schlaflosigkeit und Nervosität gelitten zu haben. Dies entspricht einem Prozentsatz von 89%. In 28 Fällen wurde diese Schlafstörung medikamentös behandelt. (Hierbei hatten 26 Mütter Contergan eingenommen, einmal war die Anamnese wahrscheinlich thalidomidfrei und einmal blieb die Entscheidung fraglich.)

Neben der Schlaflosigkeit bildeten Schmerzzustände verschiedenster Art im ersten Trimenon der Gravidität einen wesentlichen Prozentsatz aller Schwangerschaftsbeschwerden. 15 Mütter klagten über irgendwelche Schmerzen (42%), die in 9 Fällen medikamentös behandelt wurden. Hierbei war nur einmal ein thalidomidhaltiges Analgeticum zu finden, nämlich Algosediv. Jedoch hatten von diesen 15 Müttern mit Schmerzzuständen 11 im Zusammenhang mit Schlafstörungen Contergan genommen.

Erkältungskrankheiten und Husten waren 12 mal angegeben und bei 9 Müttern (25%) ließ sich eine in der Frühschwangerschaft durchgemachte Infektionskrankheit nachweisen, wobei Grippe, Mittelohrentzündung und Pyelitis in erster Linie genannt wurden. Von diesen 9 Frauen wurden 7 mit Grippemitteln behandelt. (Hierunter fällt ein Fall, der zu den ältesten Dysmelie-Fällen der Bundesrepublik gehört. Die Mutter, Gattin eines Apothekers, hatte aus den Musterbeständen der Apotheke eine Probepackung des thalidomidhaltigen Mittels Grippex genommen und am 15.12.58 ein phokomeles Kind geboren.)

Bei der Befragung nach ovarieller Insuffizienz und Cyclusstörungen fiel auf, daß unter den 36 Müttern 7 mal eine Störung der hormonalen Genitalfunktionen angegeben wurde. Dies entspricht einem Prozentsatz von 19% der Fälle.

Neben Erkältungskrankheiten und Infektionskrankheiten spielten in den mütterlichen Anamnesen andere Krankheiten oder Unfälle in der Frühgravidität eine etwas geringere Rolle. Immerhin waren es doch 6 Mütter, bei denen sich ein Unfall im ersten Trimenon konstatieren ließ.

Die Bedeutung der Blutungen während der Schwangerschaften

bei der Entstehung von Mißbildungen ist bekannt und im Licht dieser Erkenntnis wurde gerade diese Frage sehr sorgfältig geprüft. Dabei ergab es sich, daß 4 von den 36 Müttern im Verlauf ihrer Schwangerschaften Blutungen hatten.

Der Frage des Schwangerschafts-Erbrechens wurde ebenfalls nachgegangen und auch über die Behandlungen Erkundigungen eingezogen. 20 mal ließ sich eine Hyperemesis mit häufigem Erbrechen feststellen und 16 mal fehlte das Erbrechen vollständig. Von diesen 56% der Schwangerschafts-Erbrechen wurden 28 medikamentös behandelt.

Neben den Analgetica, Sedativa, Antiemetica und Grippemitteln waren in 15 Fällen zusätzliche Medikamente im Gebrauch. Außer dem Contergan handelte es sich in der Gesamtheit der in der Gravidität eingenommenen Mittel um folgende Präparate: Peremesin, Bonamine, Bellergal, Venostasin, Dolantin, Gelonida, Spalttabletten, Valomenth und andere Mittel, die im einzelnen nicht erwähnt sein sollen.

Auffällig häufig war in den mütterlichen Anamnesen eine Schlafmittel-Einnahme in der Frühschwangerschaft feststellbar und unter allen Mitteln ragte mit weitem Abstand das Thalidomid-Präparat Contergan heraus. Die anderen Präparate fielen zahlenmäßig nicht so stark ins Gewicht.

Bei den 36 mißgebildet geborenen Kindern fand sich in 26 Fällen eine Thalidomid-Einnahme in der Frühschwangerschaft. In 8 Fällen ließ sich keinerlei Anhalt für eine Thalidomid-Einnahme finden. Unter diesen 8 Fällen befanden sich 3 Phokomelien, 4 Peromelien und eine Radius-Aplasie. In zwei Fällen war die Einnahme eines thalidomidhaltigen Mittels weder mit Sicherheit auszuschließen, noch mit Sicherheit nachzuweisen.

Dies bedeutet, daß in 72% der Fälle eine Thalidomideinnahme vorlag, in 22% wahrscheinlich auszuschließen und in 5% fraglich war. (Der in diesem Zusammenhang häufig gebrauchte Ausdruck einer "nachweisbaren" Thalidomideinnahme soll hier nicht angewendet werden, da er dem Untersucher eine Intention unterschiebt.)

Die Aufschlüsselung der Befunde, wie sie in Tab. 2 ersichtlich ist, und die Aufschlüsselung der Fälle, wie sie in Tab. 3 geschehen ist, gibt in einer senkrechten Rubrik Auskunft über die Verteilung des Thalidomid in den entsprechenden mütterlichen Anamnesen.

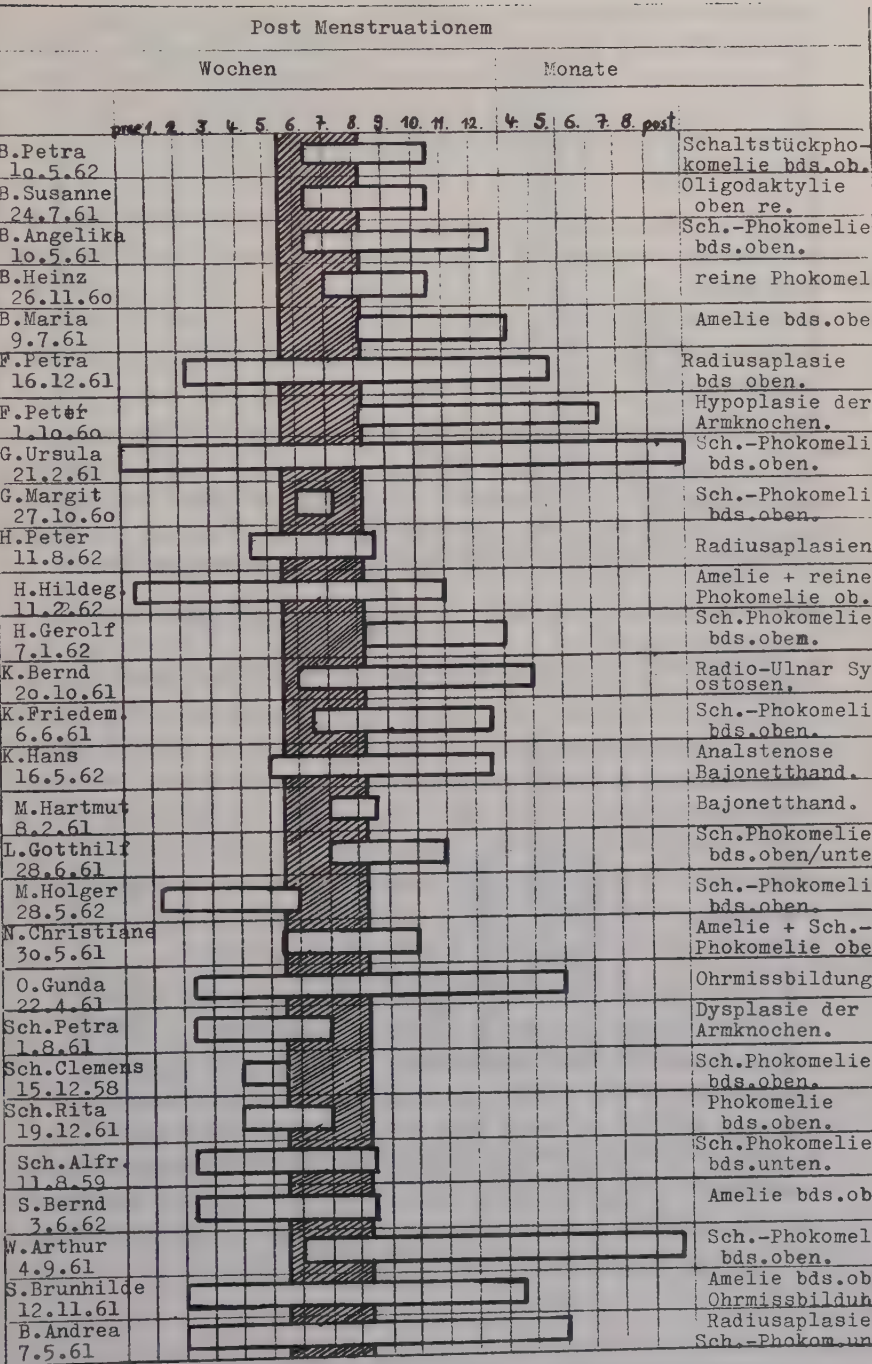
Da fast alle Mütter den wahrscheinlichen Konzeptionstermin nicht mehr angeben konnten, jedoch der erste Tag der letzten Periode aus der hausärztlichen Kartei und mütterlichen Aussagen sowie dem in der Frühschwangerschaft errechneten Geburtstermin in allen Fällen gesichert werden konnte, wurde er der Berechnung der Gravidität zugrunde gelegt.

Ebenso richtete sich die Errechnung der "sensiblen Phase", wie sie Tab. 5 zeigt, nach den Daten der letzten Menstruation. Dies geschah auf folgende Weise: in den senkrechten Spalten, die die Wochen und Monate post menstruationem bezeichnen, wurde jeweils die Thalidomideinnahme eingetragen, gleichgültig, ob diese regelmäßig oder nur gelegentlich erfolgte. In einem schraffierten Feld wurde, der Methode von Lenz und Knapp (26) folgend, die "sensible oder kritische Phase" ermittelt.

Hierbei wurde so verfahren, daß die vordere Begrenzung des schraffierten Raumes durch den Zeitpunkt markiert wurde, an dem frühestens eine Thalidomideinnahme beendet wurde. Die hintere Grenze des markierten Feldes bildete der Zeitpunkt, zu dem spätestens eine Thalidomideinnahme begonnen wurde.
Dadurch läßt sich eine sensible Phase vom 37/38. Tag bis zum 58. Tag post menstruationem festlegen, was einer sensiblen Phase vom 25/26. Tag bis zum 46. Tag post conceptionem entspricht.

Diese Berechnungen decken sich mit denen von Lenz und Knapp und auch mit den entsprechenden Rubriken der Bickenbach'schen Determinationstabelle.

Hierzu ist zu sagen, daß die Errechnung der sensiblen Phase auf Grund der Zeitpunkte der verschiedenen Thalidomideinnahmen natürlich von der Hypothese ausgeht, daß das



Tab.5)Berechnung der sensiblen Phase (Thalidomid-Basis).

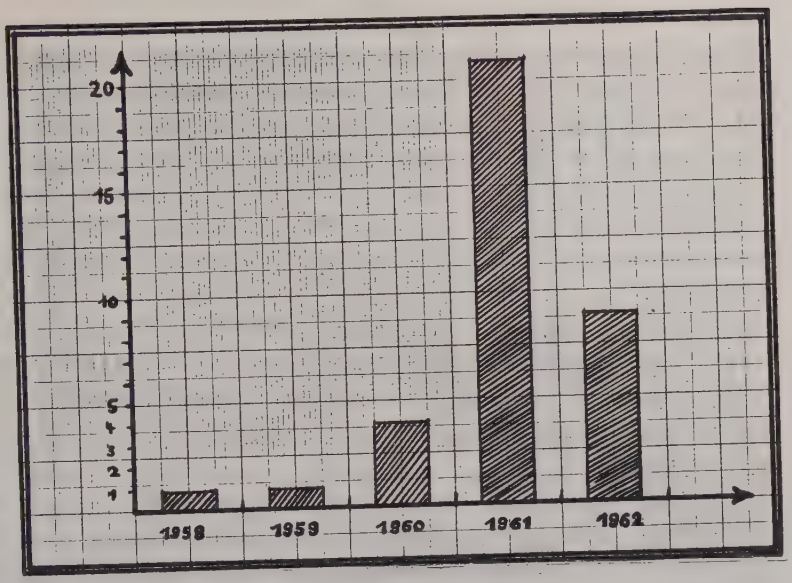
Thalidomid die tatsächlich Mißbildungsursache ist. Des weiteren gewinnt die dermaßen errechnete sensible Phase erst dann Bedeutung, wenn sie mit der sensiblen Phase übereinstimmt, die auf Grund der embryologischen Studien errechnet wurde.

Hieraus läßt sich der Schluß ableiten, daß die auf Thalidomid-Basis errechnete sensible Phase nur dann verbindlichen Charakter trägt, wenn die zum Vergleich dienende embryologische sensible Phase den embryologischen Wirklichkeiten entspricht. Tut sie das nicht, fällt die Beweiskraft der thalidomid-sensiblen Phase weg.

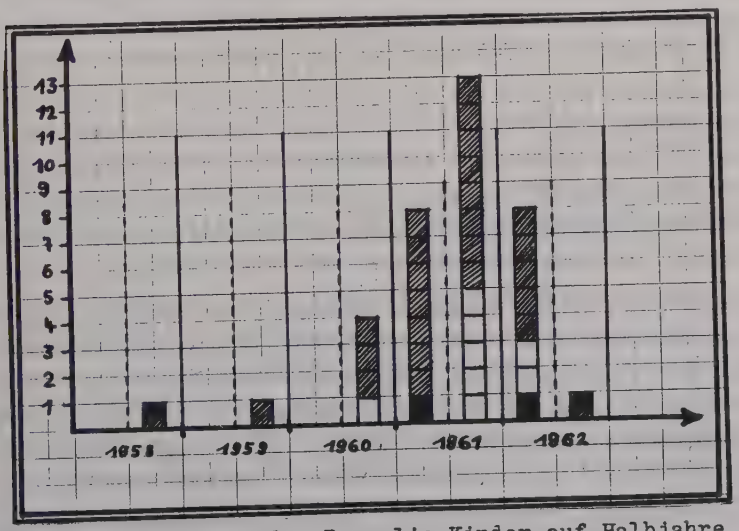
Ein Vergleich des Zeitpunktes der Thalidomid-Einnahme mit dem Schweregrad der Mißbildungen bestätigt beim vorliegenden Krankengut die anderenorts gemachte Beobachtung nicht, daß die resultierenden Defekte umso größer seien, je früher die Thalidomideinnahme erfolgt sei. (Hierzu Tab. 5.)

Bei den Kindern fiel auf, daß vor allem der Geburtsjahrgang 1961 besonders stark vertreten war. Ein Vergleich mit der Stärke der Geburtsjahrgänge von 1958 bis 1962 ergibt, wie dies das Schaubild 7 zeigt, daß im Ablauf dieser Jahre ein steigendes Anwachsen der Mißbildungsrate feststellbar war, welches im Jahre 1961 mit 21 Kindern seinen Höhepunkt erreichte. Die Zahl der Fälle des Jahres 1960 bedarf insofern einer Ergänzung, als zwei weitere Kinder, die stationär in der Klinik behandelt worden waren und typische Mißbildungen dieser Art hatten, sich äußerer Umstände halber nicht in die Untersuchung einbeziehen ließen.

Das Absinken der Extremitätenmißbildungs-Quote im Jahre 1962 auf einen Wert von 9 wurde in Zusammenhang mit der Tatsache gebracht, daß im November 1961 die thalidomidhaltigen Präparate aus dem Handel gezogen worden waren und somit für die Mütter nur noch eine geringe Wahrscheinlichkeit bestand, mit dem als teratogen angesehenen Contergan in Berührung zu kommen. Lenz hatte den 25. Juli als den Stichtag bezeichnet, jenseits dessen die Zahl der Dysmelie-Kinder ruckartig abnehmen müsse.



Tab. 7: Häufigkeit der in den Jahren 1958 bis 1962 beobachteten Dysmelie-Kinder.



Tab. 8: Aufteilung der Dysmelie-Kinder auf Halbjahre (1958 - 1962),
▨ = thalidomid-positiv
■ = thalidomid-fraglich
□ = thalidomid-negativ.

In Tab. 8 wurden deshalb die Geburtsjahrgänge in Halbjahre aufgeteilt und hierbei durch besondere Markierung die Thalidomid-Verhältnisse dargestellt. Es zeigt sich deutlich, wie die Mißbildungswelle im ersten Halbjahr 1960 zu wachsen beginnt, im zweiten Halbjahr 1961 ein Maximum erreicht und im ersten Halbjahr 1962 wieder absinkt. Im zweiten Semester 1962 wurde nur ein einziger Dysmelie-Fall beobachtet.
Eine Knabenwendigkeit, wie sie an anderen Kliniken gesehen wurde, ließ sich nicht feststellen, da das Verhältnis von 15 Mädchen zu 21 Jungen noch in den Normbereich gehört.

Aus der Überlegung heraus, daß die Mißbildungen des Dysmelie-Syndroms auf einer Kumulation verschiedener Wirkstoffe oder auf einem Trägermechanismus beruhen könnten, wurden die Lebensgewohnheiten der Eltern auch nach noch weiteren Gesichtspunkten zusammengestellt. Dabei ergab es sich, daß 10 der 36 Mütter in landwirtschaftlichen Betrieben tätig waren und dabei notgedrungen mit Dünge- und Spritzmitteln in Berührung kamen. Kalk- und Stickstoffdünger sowie Kupfervitriol lagen hierbei an der Spitze. In einem Falle wurde auch von einer Kalkdünger-Vergiftung mit Exanthemen berichtet, die kurz vor der Gravidität sich ereignet habe. Neben den landwirtschaftlichen Berufen gaben noch drei der Mütter an, in größerem Ausmaß mit Chemikalien verschiedener Art in Berührung zu kommen; es handelte sich hierbei um eine Friseuse und zwei Wäscherinnen.

Die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Mütter, die haupt- oder nebenberuflich als Hausfrauen tätig waren, erklärte, daß der vornehmlichste Kontakt mit Chemikalien im Zusammenhang mit dem Geschirrspülen geschehe. Von den 36 Müttern verwendeten 25 das Mittel "Pril", 4 mal wurde "Rei" erwähnt, 3 mal "Spüli" und je einmal "Haka" und "Spül-Wöro".

Ohne Spülmittel abzuwaschen, gaben nur 7 Mütter an. Die verwendeten Körperseifen differieren der Marke nach stark: Lux, Luxor und Palmolive lagen an der Spitze. Unter den Zahnpflegemitteln wurden Blendax, Pepsodent, Colgate und

Durodont genannt. Als Zusatz zum Badewasser verwendeten 14 Mütter handelsübliche Substanzen: in 10 Fällen Fichtennadel, zwei mal "badedas" und je einmal "Olbas" und "edle Narde".

Faktoren	Zahl	Thalidomid +	-	?
Landwirtschaft	10	5	3	2
Berufl. Kontakte	3	2	1	-
Pril	25	19	5	1
Spüli / Rei	7	6	1	-
Badewasserzusatz	14	11	3	-

Daß Röntgenstrahlen in der Gravidität vermieden werden sollten, da sie eine teratogene Wirkung von beträchtlicher Stärke haben, ist vergleichsweise schon lange bekannt (E.Aschenheim 1919, 2). Dennoch wurden von den 36 Müttern immerhin 5 einer Röntgen-Diagnostik unterzogen, was einen Prozentsatz von 14% der Fälle darstellt. Es handelte sich dabei 3 mal um eine Aufnahme und einmal um eine Durchleuchtung der Thoraxorgane mit Übersichtsaufnahme.

Die Frage nach vorausgegangenen Aborten erscheint wenig ergiebig, da nicht zu erwarten stand, daß neben den nichtprovozierten auch die kriminellen Aborte angegeben würden. Es fanden sich bei zwei Müttern vorausgegangene Aborte. Eine Geschlechtskrankheit fand sich nur einmal.

Schließlich wurde auch der Frage erblicher Konstitutionsanomalien nachgegangen. Hierbei ergaben sich in 4 Fällen erblich bedingte Deformitäten mehr oder minder schweren Ausmaßes in der Familie. Drei dieser Mütter wiesen in der Anamnese kein Thalidomid auf. Der Typus dieser hereditären Deformitäten stimmte in keinem der Fälle mit dem Mißbildungsbild bei dem entsprechenden Kind überein. (Wobei aber nicht übersehen werden darf, daß es sich ganz allgemein um genlabiles Material handelt, bei dem eine Mißbildung leichter penetriert.

Abschließend sollen zwei Feststellungen getroffen werden:

a) Die im Zusammenhang mit Röntgen-Diagnostik, Cyclusstörungen, Schmerzzuständen, Schlafstörungen, Infektionskrankheiten und Stress-Situationen genannten Prozentzahlen liegen alle und zum Teil erheblich über den Normziffern von Müttern normaler Kinder. Es sei hier auf die im späteren Teil der Arbeit veröffentlichten Normwerte hingewiesen. Es entsteht aber auch ohne dies der Eindruck, daß der Querschnitt dieser Schwangerschaften mit erheblichen Störungen verbunden war und neben der Thalidomideinnahme der Anlaß zur Einnahme von Medikamenten nicht übersehen werden darf.

b) Gerade bei den Schwangerschaften, bei denen keine Thalidomideinnahme vorliegt, stößt man auf eine derartige Häufung von oben beschriebenen Schwangerschaftskomplikationen, daß gerade in diesen Fällen die exogenen Störungen so beträchtlich waren, daß sie als eine ausreichende Erklärung für das Entstehen von Mißbildungen angesehen werden können. Jedoch sagt die statistische Korrelation dieser Faktoren nicht mit Sicherheit, daß auch eine kausale Korrelation besteht. Zumal gerade diese exogenen Faktoren auch schon in früheren Jahren vorhanden waren.

Störung:	Zahl:	Thalidomid +	-	?	% bezogen auf 36
Schlafstörungen	32	25	6	1	89 %
Sedativa	28	26	1	1	78 %
Schmerzzustände	15	11	3	1	42 %
Analgetica	9	6	3		
Erkältungen	12	10	1	1	
Infektionskrankheiten	9	8	1	1	25 %
Grippemittel	7	7			
Ovar. Insuff./Cyclusanomalie	7	5	2		19 %
Stress-Situationen	8	6	2		22 %
Unfall/Krankheiten	6	4	2		
Blutungen	4	1	3		20 %
Erbrechen	20	16	4		56 %
Zusätzliche Medikamente	15	12	3		42 %
Röntgen-Diagnostik	5	4	1		14 %
Aborte	2	1	1		
Geschlechtskrankheit	1	1			
Antiemetica	10	9	1		28 %
Primiparae	11	8	3		
Zweitgebärende	10	8	2		
Mehrgebärende	7	4	2	1	
normale Kinder vorher	23				
normale Kinder nachher	2				

Tab. 9: Schwangerschaftsstörungen in Abhängigkeit ihrer anamnestischen Daten.

Abb. 1: S. Bernd, 3.6.62 (1/1)
bds. Amelie der ob.
Extrem.

Abb. 2: S. Brunhilde, 12.11.61 (1/2)
bds. Amelie oben, Ohrmiß-
bildung

Abb. 3: Sch. Rita, 19.12.61 (2/3)
bds. Phokomelie oben

Abb. 4: Sch. Clemens, 15.12.58 (2/8)
bds. Sch.-Phokomelie der
oberen Extremitäten

Abb. 5: E. Robert, 26.10.61 (2/2)
Phokomelie aller Extrem.

Abb. 6: G. Margit, 27.10.60 (2/6)
bds. Sch.-Phokomelie oben

Abb. 7: L. Gotthilf, 28.6.61 (2/11)
Sch.-Phokomelie aller Extrem.

Abb. 8: B. Heinz, 26.11.60 (2/1)
Phokomelie bd.ob.Extrem.

Abb. 9: H. Hildegard, 11.2.62 (1/4)
Amelie links, Phokomelie re.,
bds. Phokomelie untere Extrem.

Abb.10: G. Ursula, 21.2.61 (2/7)
Sch.-Phokomelie oben

Abb. 11: B. Andrea, 7.5.61 (2/14) bds. Radiusaplasie, bds. Sch.-Phokomelie unten.

Abb. 12: F. Petra, 16.12.61 (3/3) bds. Radiusaplasie.

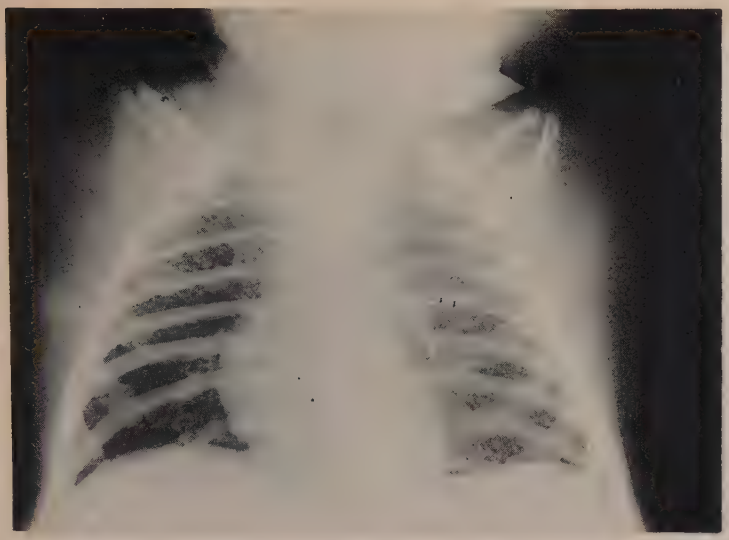


Abb. 13: B. Rita, 9.7.61 (1/3)
Bds. Amelie der ob. Extrem., Tibiaaplasie.

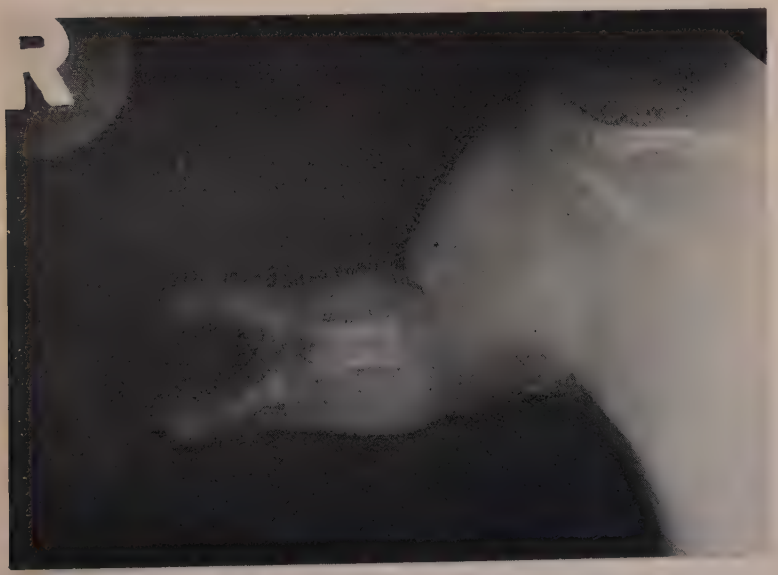


Abb. 14: H. Hildegard, 11.2.62 (1/4)
Phokomelie rechts, Amelie li.
bds. Phokomelie unten.

Abb. 15: T. Fritz, 30.9.60 (2/4)
Sch.-Phokomelie bd. ob. Extrem.

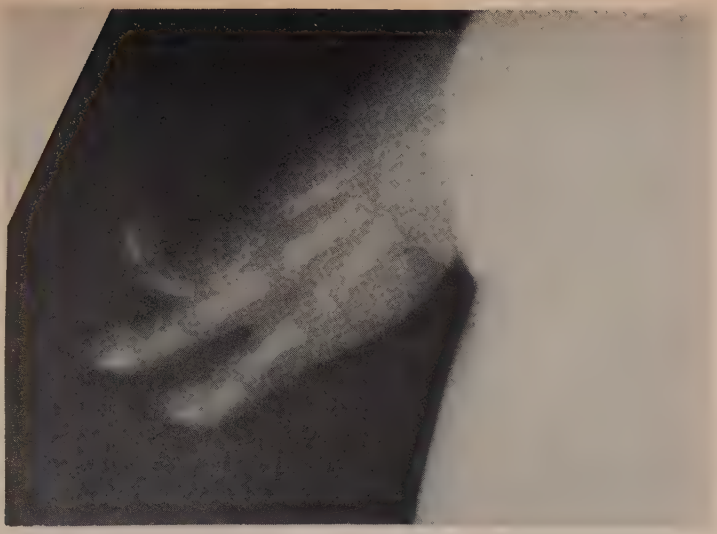


Abb. 16: N. Christiane, 30.5.61 (1/5)
Amelie li. oben, Schaltstück-Phokomelie
der re. ob. Extrem.

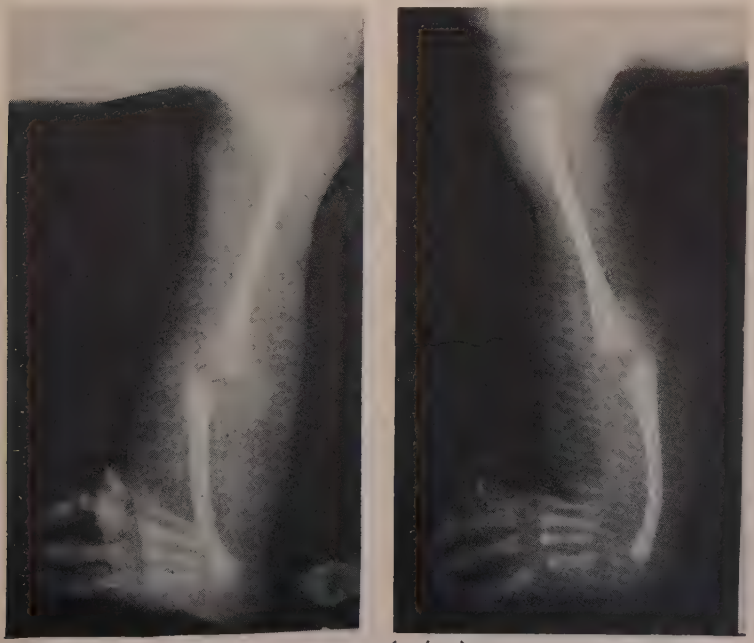


Abb. 17: B. Andrea, 7.5.61 (2/14)
Bds.Radiusaplasie, bds.Sch.-Phokomelie unten.

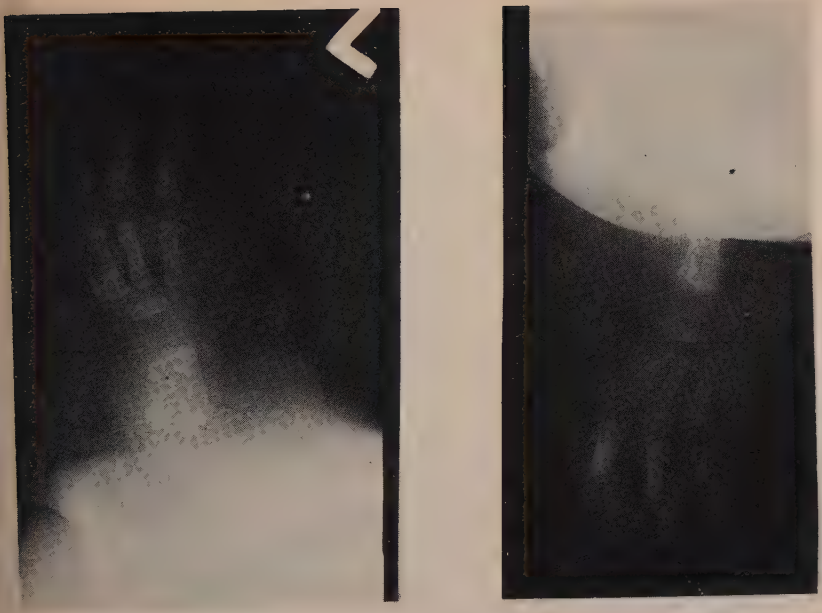


Abb.18: L. Gotthilf, 28.6.61 (2/11)
Sch.-Phokomelie aller Extrem.

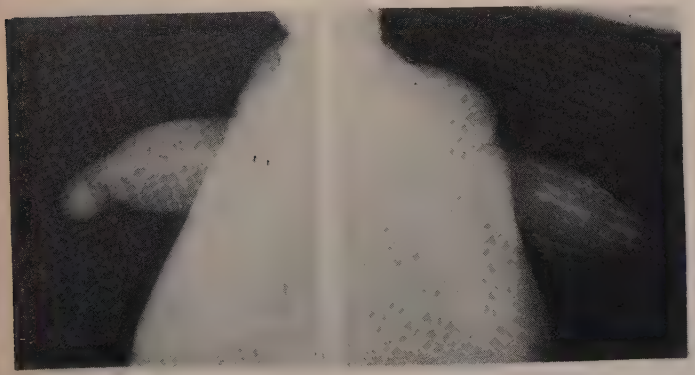


Abb. 20: B. Heinz, 26.11.60 (2/1)
Bds. Phokomelie oben.

Abb. 19: F. Peter, 1.10.60 (3/6)
bds. Tibiaaplasie, links oben Sch.-Phokomelie.

III. Besprechung

A. Besprechung der Eigenergebnisse in Gegenüberstellung mit der Literatur:

Bevor die Ergebnisse dieser Arbeit in Gegenüberstellung mit der Literatur behandelt werden, möchte ich auf eben diese Ergebnisse schlagwortartig eingehen.

Sie lassen sich - entsprechend der anfangs unternommenen Fragestellung - in 6 Abschnitten zusammenfassen.

1. Es hat in den Jahren 1958 - 1962 eine Erhöhung der Extremitätenmißbildungsrate stattgefunden.

2. Der beobachtete Mißbildungstyp wurde in früheren Jahren gar nicht oder nur sehr selten gesehen.

3. Die morphologische Differenzierung der beobachteten Fälle entspricht dem von Wiedemann unter "Dysmelie-Syndrom" zusammengefaßten Begriff.

4. Ein Zusammenhang zwischen den Extremitätenmißbildungen und einer Thalidomid-Einnahme in der Frühschwangerschaft erscheint möglich.

5. Andere, die Gravidität bestimmende Faktoren sind gegenüber der Norm stark erhöht und sind als mutmaßliche teratogene Noxen in Erwägung zu ziehen.

6. Auf Grund der einzelnen Thalidomid-Einnahmen läßt sich eine "sensible Phase" aufzeichnen, die der sensiblen Phase der Organogenese entspricht.

Gegenüberstellung mit der Literatur:

Bei einem zahlenmäßig so beschränkten Krankengut wie dem vorliegenden kann auf einen Vergleich mit in anderen Kliniken gemachten Beobachtungen nicht verzichtet werden, wenn die in kleinem Rahmen angestellten Untersuchungen Anspruch auf objektive Gültigkeit und eine dem Gesamtbild der Situation entsprechende Darstellung erheben will.

Bei Durchsicht der bislang veröffentlichten Arbeiten aus Kliniken des In- und Auslandes ergab sich eine wesentliche Übereinstimmung in der Mehrzahl der Fälle. Um dies zu

illustrieren sollen einige grundsätzliche Daten aus den namhaftesten Arbeiten folgen.

ad 1. Erhöhung der Extremitätenmißbildungsrate
Wenn an der hiesigen Klinik ein Anstieg der Zahl der Dysmelie-Kinder zwischen 1958 und 1962 um das 21-fache festgestellt wurde, dann entspricht das den Beobachtungen, die an anderen Kliniken gemacht wurden.

Stähler (Siegen, 49) verzeichnete eine Zunahme der Extremitätenmißbildungsrate um das 30-fache, Hepp (Münster, 15) um das 10-fache, Weicker/Hungerland (Bonn, 61) um das 30-fache, Lenz/Knapp (Hamburg, 26) um das 56-fache, Wegerle (Marburg, 59) um das 20-fache und Pliess (Hamburg, 37) um das 30-fache.

Ähnlich signifikante Zahlen nannten Horstmann (Freiburg, 17), May (Essen, 29), Bachmann (Köln, 60) Pfeiffer/Kosenow (Münster, 36), Gleiss (Düsseldorf, 60), Soergel (Dortmund, 46), Maier (München, 28), Wiedemann (Kiel, 62), Saller/Unglaub (München, 40) und andere. (Krone, Bamberg, 24.)

ad 2. Verhältnisse in früheren Jahren
Während die Meinungen bei der Feststellung der Häufung von Extremitäten-Mißbildungen weitgehend übereinstimmten, wurden bei der Untersuchung, ob es in früheren Jahren einen vergleichbaren Mißbildungstypus gegeben habe, zum Teil voneinander differierende Ergebnisse gefunden.

Während Petersen (Kiel, 35) und Wegerle (Marburg, 59) in den von ihnen durchsuchten Archiven keinen Fall einer vergleichbaren Extremitäten-Mißbildung finden konnten, gelang das den meisten anderen Untersuchern, wobei diese aber übereinstimmend feststellten, daß diese Fälle erheblich viel seltener waren als die der letzten 3 Jahre.

May (Essen, 29) stellte fest, daß in den Jahren 1953 bis 1959 je etwa ein Dysmelie-Fall beobachtet werden konnte, während Krone (Bamberg, 24) im gleichen Zeitraum nur zwei Phokomelien sah. Soergel (Dortmund, 46) fand zwischen 1947 und 1959 fünf hypo- oder aplastische Extremitäten-Mißbildun-

gen, J. Thomas (Erlangen, 54) von 1925 - 1961 drei Phokomelien.
Knörr (Tübingen, 23) beobachtete an der Frauenklinik früher keinen Fall einer Phokomelie.

Die Untersuchungen von Hepp (Münster, 15) ergaben, daß in den Jahren 1948 bis 1958 24 Peromelien, 3 Amelien und 7 Phokomelien gesehen worden waren.

Von 1952 - 1959 fand Bergström (Göteborg, 5) nur eine einzige bilaterale Extremitäten-Mißbildung, während Wiedemann (Kiel, 62) zwischen 1949 und 1960 acht Hypo- und Agenesien der Extremitäten fand. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß im Jahre 1917 in Basel von Socin eine Dissertation über das Thema: "la morphologie de la phokomélie" erschien, in der über eine Phokomelie referiert wurde.

ad 3. Morphologie

Die Morphologie der hier beobachteten Fälle wurde bereits erläutert. Festgestellt wurde, daß es sich um eine enorme Zunahme der sog. Schaltstück-Phokomelien oder Ektomelien handelte, um eine erhebliche Zunahme der echten Phokomelien, die früher an der Klinik nicht gesehen worden waren, und um ein deutliches Anwachsen der Radius (bzw. Tibia)-Aplasie-Rate. Ebenfalls haben die Amelien zugenommen. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um symmetrische Defekte beider Seiten. Die obere Extremität war ungleich häufiger betroffen als die untere. Die aplastischen, hypoplastischen und Dysplastischen Deformitäten zeigten lückenlos alle Übergänge von der Amelie bis zum fehlenden praeachsialen Fingerstrahl. Der radiale Strahl besitzt gegenüber dem ulnaren Strahl eine deutliche Praedisposition. Als Begleitmißbildungen wurden angetroffen: kapilläres Gesichtshämangiom, Ohrdefekte (Anotie, Mikrotie), Scapula-Deformitäten und Mißbildungen innerer Organe.

Diese Beobachtungen wurden zum ersten Male von Wiedemann (Kiel, 62) unter dem Begriff Dysmelie-Syndrom koordiniert und in der Folgezeit in so gut wie allen, dieses Thema behandelnden, Arbeiten bestätigt.

Auch die Häufigkeit und qualitative Zusammensetzung innerhalb des Syndrombildes wurde übereinstimmend von vielen Seiten bestätigt. Weicker/Bachmann/Pfeiffer/Gleiss (60) führen die Lückenlosigkeit an, mit der von der Daumen-Aplasie bis zur Amelie alle Übergangsformen zu finden sind, und sie zeigen, daß die untere Extremität weniger häufig betroffen ist als die obere.

Pfeiffer/Kosenow, Hepp, Petersen, Lenz/Knapp, Wegerle, Saller/Unglaub, Pliess und Maier umreißen in ihren Arbeiten im Wesentlichen den oben beschriebenen Mißbildungstyp.

Pfeiffer/Kosenow, im Gegensatz zu mehreren anderen Ärzten, berichten, daß sie in 2/3 der Fälle Gesichtshämangiome gefunden haben, was in dieser Vielzahl nicht mehr beobachtet wurde.

ad 4. Thalidomid-Einnahme

Die Frage eines ätiologischen Zusammenhanges zwischen Thalidomid und resultierendem Defekt wurde in verschiedenen Kliniken verschieden und zum Teil mit erheblicher Diskrepanz beantwortet. Nachdem sich - insbesondere anfänglich - über diese Frage manche Kontroverse ergeben hatte, kamen viele diesbezügliche Zahlen zur Veröffentlichung.
Krone (24), Stähler (49) und Schlosser (41) sprechen sich in ihren Arbeiten gegen die Möglichkeit eines solchen ätiologischen Zusammenhanges aus.
Petersen (35), Mellin (31), Cretius (Würzburg, 9), May (29), Jürczock (Lübeck, 20) und Oertel (Schwäb. Hall, 34) lassen die Frage nach der Ätiologie dieser Extremitäten-Mißbildungen offen und räumen dem Thalidomid (ebenso wie anderen Faktoren) eine vermutliche Schädigungsursache ein. Wie bereits ausgeführt, ergab sich aus den mütterlichen Anamnesen, die hier erhoben wurden, in 72 % der Fälle eine Thalidomideinnahme im ersten Trimenon der Gravidität.

Horstmann (Freiburg, 17) fand 73% der Fälle thalidomidpositiv, Wegerle 65%, Amann (München, 1) 50%, Störig (Frankfurt, 51) 50%, Weicker/Hungerland 80%, Smithell (Liverpool, 45) 40%, Petersen 50%, Thissen (Köln, 53) 50% und Soergel 67%.

Vaage (Oslo, 57) fand Thalidomid in 60% der mütterlichen Anamnesen, Weicker/Bachmann/Pfeiffer/Gleiss berichten von 88%.
Über einzelne Fälle berichteten in Bezug auf die Thalidomid-Einnahme Kenny (Irland, 22) und Lecutier (Chesterfield, 25) bestätigend. Wenn der Nachweis der in den Schwangerschaften eingenommenen Medikamente teilweise schon sehr schwierig ist, dann ist es fast unmöglich, mit Genauigkeit zu sagen, ob ein bestimmtes Medikament nicht genommen worden ist. In diesem Sinne müssen die sog. "Thalidomid-negativen" Anamnesen mit aller gebotenen Kritik gewertet werden. Hierauf verwies vornehmlich Lenz (26).
Vergleichend mit diesen Ergebnissen kann man die in Südwürttemberg-Hohenzollern gefundenen Ergebnisse als mit den Erfahrungen anderer Kliniken übereinstimmend bezeichnen.

Wenn man nach anderen Ursachen sucht, ist grundsätzlich zu sagen, daß nur Dinge überhaupt ernsthaft in Frage kommen, die seit dem Jahre 1958 neu erschienen sind. Röntgen-Strahlen, Hyperemesis, Blutungen, Viruserkrankungen usw. gab es ja schon früher, ohne daß man Mißbildungen des Dysmelie-Syndroms gesehen hatte. Als Ursache wären demnach durchaus solche Chemikalien im Haushalt denkbar, welche 1959 in den Handel und 1962 wieder aus dem Handel gekommen sein müßten. Dies ist wenig untersucht worden. Die eigenen Erhebungen ließen keine Substanz finden, die in Frage gekommen wäre. Auch die zeitliche Abhängigkeit des Auftretens und Verschwindens des Dysmelie-Syndroms korreliert also am besten mit dem Erscheinen und Verschwinden von Thalidomid auf dem Markt.

ad 5. Andere mutmaßlich teratogene Faktoren
Die Ergebnisse, die sich aus den Angaben über die sozialen Verhältnisse der Eltern, über die in der Gravidität durchgemachten Erkrankungen und andere Einzelumstände der Schwangerschaft ergaben, haben in den Berichten einiger anderer Autoren Ergänzung und auch Bestätigung gefunden.

Besonders gilt das für die Ausschließung potentiell tera-

togener Faktoren, die vor allem von Wiedemann und Wegerle sehr sorgfältig durchgeführt wurde.

Ernährungsmängel, Virusepidemien, hereditäre Umstände, Röntgen-Therapie und -Diagnostik sowie der Einfluß radioaktiver Strahlen wurden in diesen Arbeiten als Ursache für das Entstehen des Dysmelie-Syndroms aus der Vielzahl der Möglichkeiten ausgesondert.

Auf andere Schwangerschaftsereignisse, wie sie durch Stress, Hyperemesis oder Blutungen gegeben sind, wurde im Schrifttum anderer Autoren nur wenig eingegangen. Die Statistik der Firma Grünenthal, die von Sievers (Stolberg, 44) zusammengestellt wurde, befaßt sich zum Teil hiermit und liefert Zahlen, die in einzelnen Fällen erstaunlich mit denen, die hier gefunden wurden, übereinstimmen.

In einer kleinen Tab. 10 seien die von Sievers errechneten Werte neben die Normwerte von Müttern gesunder Kinder und die an der hiesigen Klinik gefundenen Werte gestellt.

Eine derartig signifikante Erhöhung dieser Werte gegenüber der Norm, sollte beachtet werden.

Wenn 20% aller Mütter in der Gravidität blutet, 42% über Schmerzen klagt, 25% eine Infektionskrankheit durchmachen und 89% an Schlafstörungen, 56% an Hyperemesis leiden und 22% einem Stress ausgesetzt sind, dann regen diese Zahlen, unabhängig von der Tatsache, daß es diese Art von Störungen schon immer gab, zu der Überlegung an, ob sich hieraus nicht eine Aussage zur Problematik des Dysmelie-Syndroms ableiten läßt. Zumindest ist zu sagen, daß eine erheblich gestörte Schwangerschaft viel eher den Anlaß zur Einnahme von Medikamenten gibt, unter denen ein teratogener Faktor sein könnte. Zum zweiten ist es durchaus möglich, daß eine mit größeren Störungen ablaufende Schwangerschaft von sich aus bereits eine erhöhte Disponierung zur Keimschädigung darstellt, welche zur Manifestierung nur noch eines geringen Umstandes bedarf, welcher bei normalem Schwangerschaftsverlauf wirkungslos bleibt.

Störung:	Norm:	Sievers:	K.Klinik:
Blutungen	5,0 %	24,4 %	20 %
Schmerzzustände	13,0 %	30,0 %	42 %
Infektionskrankheit	4,8 %	25,8 %	25 %
Schlafstörungen	21,0 %	51,9 %	89 %
Schlafmittel	7,0 %	51,8 %	78 %
Erbrechen	60,0 %	60,0 %	56 %
Stress-Situationen	12,0 %	25,5 %	22 %
Röntgen	?	?	14 %
Ovar. Insuffizienz	?	?	19 %
Zusätzl. Medikamente	?	?	42 %

Tab. 10: Schwangerschaftsstörungen bei Müttern extremitäten-mißgebildeter Kinder in Gegenüberstellung zu Vergleichswerten.

Es wäre nun noch von Interesse, der Frage nachzugehen, wieviele Mütter sich erfassen ließen, welche trotz Thalidomid-Einnahme in der fraglichen Zeit normal ausgebildete Kinder zur Welt brachten. Diese Untersuchung jedoch ließe sich allenfalls in einer Frauenklinik durchführen.

ad 6. Die sensible Phase

Jene Berechnung der sensiblen Phase, der der Zeitpunkt zugrunde lag, in dem alle betroffenen Mütter Thalidomid eingenommen hatten und die, wie aus Tab. 5 ersichtlich, für die Gesamtheit der hier beobachteten Fälle in einen Zeitraum fällt, der vom 37. - 59 Tag post menstruationem reicht, weicht nur ganz unwesentlich von anderen Berechnungen ab. Eine sensible Phase vom 37. - 59. Tag post menstruationem entspricht einer sensiblen Phase vom 25. bis 46. Tag post conceptionem. Diese Angabe deckt sich mit der von Lenz/Knapp, die eine Phase vom 37. - 50. Tag p. m. errechneten. Die Determinationstabelle, die Bickenbach (6) aufstellte, entspricht diesen Berechnungen. Weicker/Bachmann/Pfeiffer/Gleiss nannten die 6. oder 7. Woche der Schwangerschaft, was dem 42. - 49. Tag p. c. entspricht.
Töndury (Zürich, 55) gab den 25. - 36. Tag post conceptionem

an, wobei es sich wie bei Bickenbach um embryologisch errechnete Daten handelt.

Pliess legte die sensible Phase auf den 29. - 38. Tag p.c. und Petersen auf den 28. - 56. Tag post conceptionem fest.

B. Chronologische Ereignisse:

Einen der ersten Schritte zur Entdeckung exogener Mißbildungsursachen stellte die Beobachtung dar, die der Ophtalmologe Gregg im Jahre 1940 in Australien machte.

Gregg fand, daß Mütter, die in der Frühschwangerschaft an einer Rubeolen-Infektion erkrankt waren, in einem hohen Prozentsatz mißgebildete Kinder zur Welt brachten.

Das nach ihm benannte Gregg'sche Syndrom umfaßte angeborene Herzfehler, Taubheit und Katarakt. Gregg fand, daß 80% aller an Röteln erkrankter Mütter mißgebildete Kinder zur Welt brachten.

Andere Erhebungen lieferten in Amerika und Deutschland ähnliche Erkenntnisse (Bickenbach, 6, Wiedemann, 62).

Es wurde dann entdeckt, daß es sich bei den Virus-Infektionen und den damit verbundenen intra-uterinen Keimschädigungen weniger um die Wirkung einer qualitativ differenzierten exogenen Noxe handelte, sondern daß von erheblicherem Ausschlag der Zeitpunkt war, in dem der mütterliche Organismus eine Infektion durchmachte. (Dörfler, 10.) Wörtlich führt Dörfler aus:

"Sich nur zum ganz gleichen Zeitpunkt und in etwa entsprechender Intensität auf den Embryo auswirkende, sonst grundverschiedene Noxen können mehr oder minder ähnliche, ja identische Folgen bewirken, während andererseits ein und derselbe Schadensfaktor zu unterschiedlichen Zeiten der Embryogenese verschiedene Mißbildungen auslösen kann."

Bickenbach und Büchner (7) formulierten diese Erkenntnisse im Gesetz der "Phasenspezifität". Das Gesetz der Phasenspezifität besagt, daß exogene Noxen verschiedenster Art

jeweils den gleichen Effekt bewirken, da es weniger auf die Wirkung einer speziellen Noxe als vielmehr auf den Zeitpunkt dieser Einwirkung ankommt. Im Falle einer Schuld des Thalidomid an diesen Mißbildungen würde das Gesetz der Phasen- oder Organspezifität eine Verschiebung in Richtung einer Noxen-Spezifität erfahren, da selbst ähnlich strukturierte Chemo-Therapeutien keine teratogene Wirkung zeigten.
Bickenbach brachte die Determinationszeit der einzelnen Organe in ein Schema, wobei man einen kurzen Zeitraum findet, in dem die meisten Organe in ihrem Entwicklungsbeginn stehen und demnach eine stark erhöhte Mitoserate aufweisen. In der Determinationszeit-Tabelle umfaßt die 5. bis 7. Woche der Schwangerschaft den Zeitraum der sog. sensiblen Phase.
Die Phasenspezifität teratogener Noxen besteht darin, daß eine Schädigung nur dann eintritt, wenn die Wirkung der Noxe in diese Kritische Phase fällt.

Von der ehemals vorwiegenden Theorie einer endogenen Schädigung, wie sie Chromosomenaberrationen, Gen-Inkompatibilitäten und krankhafte Gene darstellen, fand man den Weg zu dem heute gesicherten Ergebnis exogen bedingter Fruchtschäden. Dazu gehören: Strahlenschäden, chemisch bedingte Schäden, mechanisch bedingte Schäden, Infektionsschäden, endokrin bedingte Schäden und durch Mangelernährung bedingte Schäden.

Ferner wurde berücksichtigt, daß die meisten Mißbildungen nicht das Ergebnis einer einzigen Noxe sind, sondern aus einem sehr komplizierten Wechselspiel endogener und exogener Faktoren resultiert. So wurde tierexperimentell bewiesen, daß die Empfindlichkeit gegen eine teratogene Noxe maßgeblich vom Genotyp abhängig ist. Im Einzelfalle ist es jedoch schwierig, festzustellen, ob es sich um ein genotypisches Mißbildungsbild handelt oder aber nur um eine Phänokopie, die sich morphologisch von der genotypischen Mißbildung nicht unterscheidet, jedoch exogen bedingt ist.

Die Probleme der Exogenese gewannen wieder Bedeutung durch die Anwendung nuklearer Waffen, die auch außerhalb der Einsatzgebiete zu einer erheblichen Steigerung der Radio-Aktivität führte. Der Atombombenabwurf am 6.8.1945 über Hiroshima löste eine Mißbildungswelle aus, die ihre Ursache in der radioaktiven Verseuchung weiter Gebiete hatte.

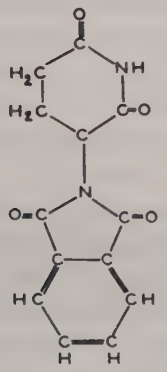
1957 gab Dörfler (10) seine Arbeit über "die Hepatitis epidemica als teratogene Noxe" heraus und 1958 untersuchte Krone (24) die exogenen Ursachen congenitaler Mißbildungen.

Wiedemann (62) beschäftigte sich im Jahre 1955 mit der Frucht in der Gravidität.
1956 untersuchte Josten (19) die Wirkung der Medikamente auf das ungeborene Kind. Diese Arbeiten seien erwähnt, weil sie den Stand der Mißbildungsforschung vor dem Auftreten einer erneuten Mißbildungswelle darstellen.

Die Ereignisse, die sich um das Dysmelie-Syndrom und um die Auswirkung thalidomidhaltiger Medikamente ergaben, sollen nun besprochen werden:

Nachdem es der Firma Grünenthal in Stolberg/Rhld., einer Firma, die in den Nachkriegsjahren gegründet worden war und die sich einen Namen durch die Herstellung von Breitband-Antibiotica gemacht hatte, gelungen war, eine Thalidomid genannte Substanz zu entwickeln, erprobte sie die Wirkung dieses Stoffes im Tierversuch.

Es wurden hierbei extrem hohe Dosen gegeben und auch bei offensichtlicher Überdosierung keine tödliche Wirkung festgestellt.
Ebenso ließ sich im Tierversuch keine toxische Wirkung feststellen.
Das Thalidomid ist seiner Zusammensetzung nach ein Glutaminsäurederivat, und zwar ein N-phtalyl-glutaminsäureimid mit folgender Strukturformel:



1955 beschloß die Firma, das Mittel noch zwei weitere Jahre klinisch zu überprüfen. In diesen beiden Jahren ergaben sich keine von den früheren Ergebnissen abweichende Resultate und aus diesem Anlaß wurde das Mittel im Jahre 1957 in den Handel gebracht.

Die Wirksamkeit des Präparates, seine gute Verträglichkeit, seine allgemeine Beliebtheit sowie der Umstand, daß es nicht rezeptpflichtig war, brachten es mit sich, daß sich das Mittel, das zunächst als Contergan in Deutschland verkauft wurde, innerhalb der kürzesten Zeit zum meistgekauften Schlafmittel entwickelte.
Es wurde bald in Lizenz in anderen Ländern hergestellt. Den Schätzungen der Firma nach belief sich der Tagesverbrauch gegen Ende 1959 auf 350000 Einnahmen, im Oktober 1960 waren es bereits 700000 täglich und im Jahre 1961 stieg die Bedarfsziffer auf über eine Million Einnahmen täglich.
Als Distaval wurde das Mittel in Neuseeland, England und Australien vertrieben, während es als Softenon in Österreich und Portugal erhältlich war. Als Kevadon wurde es in Kanada in Handel gebracht. Außerdem erschien es unter den Synonyma:
Isomin, Neurosedyn, Sedalis, Valgraine, Sedoval, K 717 und Telargan.

Als Kombinationspräparat wurde es unter den Namen Asmaval, Tensival, Valgis und Valgraine bekannt. Auch in anderen Mitteln wurde das Thalidomid verwendet: so z.B. im Algosediv und im Grippex.

Am 10.11.58 kam ein Kind mit einer von Weidenbach beschriebenen Phokomelie zur Welt, am 15.12.58 wurde der in der hiesigen Kinderklinik beobachtete und am 15.1.59 der von Hungerland beschriebene Fall einer Phokomelie geboren. Mit dem am 9.2.59 geborenen Kind, welches von Wiedemann beschrieben wurde, waren dies die ersten Fälle von Extremitätenmißbildungen, die aus dem Rahmen der bislang bekannten Syndrome gänzlich herausfielen. Gegen Ende 1959 ereignete sich sodann eine erste Häufung solcher Erscheinungsbilder, aber noch fehlte der alles koordinierende Anstoß, der die vereinzelt bemerkte Häufung congenitaler Mißbildungen in die gemeinsame Aufmerksamkeit aller Kliniken rückte.

Diesen eigentlichen Anstoß jedoch, der die Untersuchung konkreter Verdachtsmomente zur Folge hatte, lieferten Kosenow und Pfeiffer (36) im Oktober 1960, als sie auf der Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel über zwei von ihnen beobachtete Fälle eines bislang unbekannten Mißbildungs-Syndroms berichteten.

Es handelte sich hierbei um Säuglinge mit Radius-Aplasie, fehlendem praeaxialem Handstrahl, Tibia-Aplasie, Duodenalstenose und einem teleangiectatischen Hämangiom der Oberlippe.

Ein halbes Jahr nach dem aufsehenerregenden Bericht von Kosenow und Pfeiffer, nachdem man auf das neue Syndrom aufmerksam geworden war, ergab sich auf der Frühjahrstagung der rhein.-westf. Kinderärztevereinigung in Bad Godesberg am 9.5.1961, daß in fast allen Kinderkliniken des Ruhrgebietes ähnliche Beobachtungen gemacht worden waren.

Damals schon hatten Courtin (Karlsruhe), Rupp und Thissen (Köln) Phokomelien bemerkt, ebenso auch Bamberger in Heidelberg und Henckel in Offenbach. Einzelne Fälle waren im

Frühjahr 1961 auch in München, West-Berlin, Stuttgart, Braunschweig und Tübingen bemerkt worden.

Im September 1961, wieder ein halbes Jahr nach der Godesberger Tagung, veröffentlichte Wiedemann (62) eine Arbeit, der zu entnehmen ist, daß in Kiel eine konkrete Häufung congenitaler Extremitäten-Mißbildungen vorlag.

Wiedemann lieferte am 22.10.61 in Kiel auf der Tagung der nordwestdeutschen Gynäkologen einen wesentlichen Diskussionsbeitrag, in dem er zum ersten Male die Kennzeichen des neuen Syndroms, welches er Dysmelie-Syndrom bezeichnete, und welches seither auch unter dem Namen Wiedemann-Syndrom bekannt wurde, klar umriß.

Am 18.11.1961 fand die - von der Presse inzwischen hinreichend publizierte - Tagung der rhein.-westf. Kinderärztevereinigung in Düsseldorf statt.

Im Anschluß an einen Vortrag, den Pfeiffer und Kosenow über dieses Thema hielten, gab Lenz, damals Dozent an der Universitäts-Kinderklinik Hamburg einen Diskussionsbeitrag, in dem er zunächst die Beobachtungen der Vorredner unterstrich, die den Verdacht einer exogenen Noxe, die für das Entstehen der Mißbildungen verantwortlich sein sollte, besprochen hatten. Lenz verwies auf eigene Beobachtungen und bemerkte, daß in der Mehrzahl der Fälle ein ganz bestimmtes Medikament von den Müttern in der Frühschwangerschaft eingenommen worden sei. Zugleich sprach er den Verdacht aus, daß dieses - bislang noch nicht näher bezeichnete - Medikament ursächlich an den angeborenen Mißbildungen schuldig sei und er fügte hinzu, daß er seine Beobachtungen der Hersteller-Firma mitgeteilt habe.

Noch vor Beendigung der Tagung war dann - ausgelöst durch die Frage eines anwesenden Arztes, ob das angedeutete Mittel das Contergan sei, welches seine Frau, die ebenfalls ein mißgebildetes Kind geboren habe, in der Frühschwangerschaft eingenommen habe - der Name des Medikamentes durchgesickert. Am 20.11.61 fand dann in Hamburg eine Sitzung statt, in der Lenz den Wissenschaftlern der Firma Grünen-

thal seine Unterlagen vorlegte.

Am 25.11.61 zog die Firma das Contergan sowie alle Kombinationspräparate des Thalidomid aus dem Handel, nachdem die Berechtigung des ausgesprochenen Verdachtes nicht mehr von der Hand zu weisen war.

Zuvor hatte im November 1959 Voss, Neurologe in Düsseldorf, die Firma Grünenthal auf zwei Fälle aufmerksam gemacht, bei denen nach längerem Contergan-Genuß Nervenschädigungen aufgetreten waren.

Um die gleiche Zeit bemerkte Frenkel, Neurologe in Königstein, ähnliche Erscheinungen. Patienten der Klinik klagten nach Contergangebrauch über Wadenkrämpfe, Nervosität, ein Bandagegefühl an Armen und Beinen, über brennende Schmerzen an den Fußsohlen, über Ödeme und ein Taubheitsgefühl in den Extremitäten. Ebenso traten Sprachstörungen und Polyneuritiden auf.

Im Mai 1961 wurde im Gesundheitsamt in Berlin angeregt, Contergan rezeptpflichtig werden zu lassen. Im Juni 1961 wurde das Contergan in Nordrhein-Westf., Hessen, Baden-Wttbg. und im Saarland rezeptpflichtig.
Am 7.11.61 folgte Hamburg, am 9.11.61 Schleswig-Holstein, während in Bayern, Niedersachsen und Rhld-Pfalz keine Rezeptpflicht ausgesprochen wurde.

Am 1.12.61 tagte eine Kommission, der u.a. Wiedemann und Nachtsheim angehörten, die sich für die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen Thalidomid und den beobachteten Mißbildungen aussprach (Selekta 1961, Nr. 51/52).

Die Verhältnisse in England, wo am 2.12.61 das Distaval aus dem Handel gezogen wurde, lagen ähnlich wie in Deutschland. In England berichteten Mc. Bride, A. L. Speirs und M. Burley jeweils im Lancet über Beobachtungen, die denen in Deutschland entsprachen.

Aus den deutschen Kliniken lagen inzwischen die umfassendsten Untersuchungsergebnisse vor. So etwa von Lenz, Hepp, Petersen, Wiedemann, Wegerle und Maier. Sievers gab am

29.4.62 auf der Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde zu bedenken, daß bei den anamnestischen Recherchen Frauen registriert worden seien, die in der sensiblen Phase ihrer Gravidität Contergan genommen und dennoch gesunde Kinder zur Welt gebracht hatten. Staemmler (50) hielt am 6.5.62 auf der Tagung der mittelrhein. Gesellschaft für Geburtshilfe einen Vortrag und stellte hierbei die ersten tierexperimentellen Ergebnisse zur Diskussion.
In Frankreich, Italien, Spanien, Portugal, Österreich, Schweiz und den Niederlanden stieg die Phokomelie-Frequenz nicht in ähnlicher Weise wie in West-Deutschland. In England unterschied sich die Zuwachsrate der Extremitätenmißbildungen nur wenig von den in Deutschland gemachten Beobachtungen, wie aus Berichten in Lancet hervorging.

Lenz sprach die Vermutung aus, daß man in Deutschland mit etwa 6500 Dysmelie-Kindern zu rechnen habe. Diese Zahl dürfte erheblich über die wirklichen Verhältnisse herausgehen.
Warkany (58), Beaudry (58) und Horenstein hatten bereits früher auf Grund der von ihnen gemachten Beobachtungen ein anderes Glutaminsäurederivat als teratogene Substanz geschildert. Bei dem von Warkany geschilderten Fall war ein schwer mißgebildetes Kind zur Welt gekommen, nachdem die Mutter im 3. Monat mit dem Abortivum Aminopterin einen Abtreibungsversuch gemacht hatte. Wegerle (59) berichtete am 18.5.62, daß er auf Grund der chemischen Verwandtschaft des Contergan mit dem Aminopterin seinen Verdacht auf das in vielen Anamnesen auftauchende Contergan gerichtet habe.

Imholz und Kloos (18) legten aus Berlin eine Untersuchung vor, in der unter anderen konkreten Ergebnissen die Vermutung ausgesprochen wurde, daß das Thalidomid als Auslöser eines Gens fungiert, welches Mißbildungen oben beschriebener Art verursacht, aber normalerweise nur sehr geringe Penetranz hat.

In dieser Zeit wurden dann eine große Anzahl von Arbeiten

veröffentlicht, deren Verfasser nur genannt seien: Krone (München, 24), Rodin-Koller-Taylor (Kanada, 38), Lumer (Queensland, 27), Kajii (Japan), Taussig (Baltimore), Rugna (Basel, 39), Bergström/Nilsson/Petterson/Soderling/ Vitorin und Windberg (Göteborg), Tuchmann-Duplessis (Paris, 56) und Leck und Millar (Birmingham, 32).

G. A. Schlosser (41) stellte in einem am 21.9.62 veröffentlichten Artikel fest, daß die Extremitätenmißbildungs-Rate in seinem Krankengut nicht erheblich gestiegen sei und bezeichnete die Mißbildungsrate anderer Kliniken wie folgt:

Hohlbein:	0,78 %	Kovacs/Makay:	1,2 %
Thomas:	0,86 %	Götz:	3,6 %
Soergel:	1,02 %	Mc. Donald:	3,8 %.

Die Bedeutung exogener Noxen für die Entwicklungsschäden der menschlichen Keimzelle wurde in einer Veröffentlichung von Bayer (3) am 13.10.62 nochmals zusammengefaßt, wie das schon Pliess (37) im November 1962 in einer umfassenden Arbeit tat.

Auf die Monographie von H. Schönberg (Aachen, 42) sei hingewiesen. Sie stellt eine ausgezeichnete Differenzierung der morphologischen Bilder aller Extremitätenmißbildungen dar.

C. Tierexperimentelle Ergebnisse:

Zugleich mit den klinischen Untersuchungen, die im Spätjahr 1961 angesetzt wurden, leitete man verschiedentlich tierexperimentelle Forschungen ein, die die Wahrscheinlichkeit verschiedener Schädigungsmöglichkeiten prüfen sollten.

Nachdem das Tierexperiment die Erfahrungen am Menschen nicht ersetzen sondern nur ergänzen will, liegt sein Hauptaufgabengebiet darin, Unsicherheiten kausaler Zusammenhänge beim Menschen auszuschalten. Es ist möglich, daß durch abgewogene Fragestellung aus einem Gesamtkomplex mutmaßlicher Ursachen Einzelfaktoren herausgegriffen werden.

Den Aussagewert tierexperimenteller Untersuchungen schränkt die vom Menschen sich unterscheidende Stoffwechsellage des Tieres ein, selbst bei Wahl jener Tierspezies, die dem Menschen am meisten entspricht.

Grundsätzlich bedeutet eine im Tierexperiment gefundene Erhöhung der Abortiv-Rate das gleiche wie Mißbildungen. In beiden Fällen ist das fruchtschädigende Prinzip das Gemeinsame. In diesem Zusammenhang sei auf eine Äußerung Blechschmids hingewiesen, wonach 90% aller Aborte mißgebildete Foeten darstellen. Für das Tierexperiment erwiesen sich Ratten, Mäuse, Kaninchen, Schweine und Hühner als geeignet und die jeweils erzielten Ergebnisse gestalteten sich folgendermaßen:

Ratten: Giroud (13), Tuchmann-Duplessis (13) fanden bei Ratten, die durch Vitamin-Mangelernährung an den Rand der Mißbildungsentstehung gebracht worden waren, selbst bei hohen Thalidomidgaben keine Extremitäten-Mißbildungen, hingegen eine erhöhte Abortivrate. Staemmler (50) und auch Pliess konnten keine Mißbildungen erzielen, die Abortivrate fand sich bei Staemmler gering, jedoch nicht signifikant erhöht. G. A. Christie (8) fand eine Erhöhung der Abortivrate, jedoch keine Mißbildungen.

Mäuse: Sowohl Fock (12) als auch Mischel (33) fanden bei Mäusen, die bereits vor der Kopulation und bis zur Geburt

erhebliche Thalidomiddosen intraperitoneal injiziert bekommen hatten, keine Anomalien. Giroud fand wiederum eine erhöhte Abortivrate und in 3 - 11 % der lebend Geborenen Mißbildungen an Lippe, Augenlidern und Schwanz.

Mauss und Stumpe (52) setzten eine doppelte Versuchsreihe an, bei der die eine Gruppe Mäuse umfaßte, die vor der Paarung Thalidomid bekamen und bei denen weder die Abortivrate noch die Jungen anormal waren, und eine zweite Gruppe, in der Mäuse nach dem Deckakt Thalidomid bekamen und bei der sich eine Verdoppelung der Abortivzahl feststellen ließ. Mißbildungen ließen sich hier nicht provozieren. Beide Gruppen wurden in gleicher Reihenfolge auch mit Megaphen behandelt, wobei in keinem der Fälle eine Abweichung von der im gezüchteten Stamm bekannten Norm beobachtet wurde.

Kaninchen: Somers (47) gab 4 Neuseeland-Kaninchen vom 8. bis 16. Trächtigkeitstag oral Thalidomid. Drei Tiere warfen termingerecht. Von den 18 Jungen waren 13 mißgebildet. An den Vorderläufen waren Radius und Ulna stark verkürzt, die Hinterläufe standen in Varusstellung. Die Autopsie des 4. Tieres nach 4 Tagen Übertragung zeigte, daß die Jungen abgestorben waren. Giroud beobachtete bei mit Thalidomid vorbehandelten Kaninchen nur Junge mit Mißbildungen am Gehirn und der Wirbelsäule neben Klumpfüßen.

Staemmler erreichte bei mischrassigen Kaninchen durch Thalidomidgaben zwar keine Mißbildungen, jedoch eine stark erhöhte Abortivrate. Seller (43) hingegen, der seine Versuche ebenfalls an Neuseeland-Kaninchen durchführte, erzielte Ergebnisse, die mit denen Somers übereinstimmten.

Ähnliche Feststellungen konnte auch Spencer (48) machen, der mit Himalaya-Kaninchen experimentierte: er fand nach Thalidomidgaben in der Frühtragzeit Junge vor, die eine deutliche Varusstellung der Hinterläufe aufwiesen.

Der Umstand, daß Thissen (53) an Kaninchen keine Mißbildungen erzeugen konnte, gab ihm zu der Vermutung Anlaß, daß Thalidomid verborgene Anlagen des Genotyps im Phänotyp pe-

netrant werden läßt, was jedoch mit dem Begriff der "Embryopathie" in keine Übereinstimmung zu bringen wäre.

Eine zweite Versuchsreihe Somers ergab (in Übereinstimmung mit Felsati (11) und Hodarie (16)) Abknickungen im Handgelenk und Mißbildungen des Daumens. Bei den Mißbildungen des Daumens muß berücksichtigt werden, daß der Daumen beim Kaninchen ein funktionsloses rudimentäres Organ ist und aus diesem Grunde eo ipso eine erhöhte Neigung zur Variabilität besitzt. Neueste Versuche der Fa. Grünenthal ergaben bei Kaninchen, die eine Infektionskrankheit durchgemacht hatten, jedoch kein Thalidomid bekommen hatten, extrem schwere Mißbildungen. Diese bestanden in Mikrognatie und Tetramelie. (Genauere Resultate liegen noch nicht vor.)

Schweine: Mit Schweinen, deren embryologische Morphologie der des Menschen besonders ähnlich ist, experimentierte Meckenstock (3). Er injizierte trächtigen Sauen 10 mg. Thalidomid/kg und konnte unter 350 geworfenen Ferkeln nur eine einzige Mißbildung feststellen. Diese lag im Bereich der Wirbelsäule. Eine Mißbildung unter 350 Ferkeln liegt im Bereich der Norm.

Hühner: Bei Versuchen an Hühnereiern wurden sich widersprechende Ergebnisse erzielt. Während Ehmann und Kemper (21) Mißbildungen erzielen konnten, gelang dies Goertler (14) und Töndury (55) nicht. Kemper gelang es, Mißbildungen an den Anlagen von Augen, Schnabel und Beinen zu induzieren und durch Erhöhung der Thalidomiddosen die Keimentwicklung völlig zum Stillstand zu bringen. Eine sensible Phase, die vor dem 6. Bebrütungstage liegt, ließ sich feststellen.

Zu diesen Tierversuchen kann gesagt werden, daß weder die positiven noch die negativen Daten beweiskräftig genug sind, um für die Verhältnisse beim Menschen mehr als nur ergänzende Auskünfte geben zu können.

Allein die Tatsache, daß eine Substanz im Tierversuch teratogenetisch wirksam ist, gibt der gleichen Möglichkeit im menschlichen Bereich nicht unbedingte Parallelität. Dies

bedeutet, daß der einzig zulässige Schluß der ist, daß es in der menschlichen Embryologie auch "instabile Phasen" geben kann, die durch exogene Noxen in Mißbildungen umgeleitet werden können.

Bei der kritischen Beurteilung der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse stellen sich Fragen, die bei der Abschätzung der durch Thalidomid eventuell verursachten Schäden von Wichtigkeit sind. Auf diese Fragen möchte ich in aller Kürze eingehen:

1. Was ist über den Verbleib und die Verweildauer des Thalidomid im Organismus bekannt?
2. Wie sieht die Verteilung des Thalidomid auf die einzelnen Organe aus?
3. Besteht für Thalidomid eine Placenta-Schranke?

ad 1. Untersuchungen, die Beckmann (4) angestellt hat, ergaben, daß sich das Thalidomid erst nach annähernd 96 Stunden zu 94% aus dem Organismus ausgeschieden hat. Das bedeutet, daß eine selbst lückenhafte Thalidomideinnahme zu einem lückenlosen Einwirken des Medikamentes auf den Organismus führt, da es 4 Tage bis zur restlosen Ausscheidung dort verbleibt.

ad 2. Mit C_{14}-markiertem Thalidomid stellte Beckmann des weiteren fest, mit wieviel Prozent die einzelnen Organe an der Gesamtdosis Thalidomid beteiligt sind. Nach vergleichsweise rascher Durchflutung von Blut und Gehirn umfaßt nach 90 Minuten Leber, Niere, Blut, Muskel, Fett und zuletzt Gehirn den höchsten Thalidomid-Anteil. Der Abbau aus obengenannten Organen und Geweben erfolgt am langsamsten im Gehirn, was für die Wirksamkeit eines Sedativums ein wesentliches Kriterium darstellt. Andererseits zeigt sich, daß die Durchflutung der Gewebe nicht im Gehirn am stärksten ist. Dies könnte ein Grund für den Umstand sein, daß beim Dysmelie-Syndrom eine Gehirnschädigung nicht vorkommt.

ad 3. Tierversuche mit C_{14}-Metaboliten ergaben, daß bei Maus und Ratte für Thalidomid keine Placenta-Schranke besteht. Die Thalidomid-Konzentration ist in den mütterlichen

und in den foetalen Organen gleich. Ein Vergleich der Organogenese von Mensch und Maus zeigt, daß die Extremitäten-Entwicklung der Maus in einem viel kürzeren Zeitraum als beim Menschen abläuft. In den längeren Entwicklungsraum beim Menschen kann eine exogene Noxe - sei es durch Wirkungsaddition oder Einflußdauer viel eher einwirken.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit, welche der morphologischen Erfassung der zum Dysmelie-Syndrom gehörenden Mißbildungen und der Klärung ätiologischer Zusammenhänge diente, wurden 36 mißgebildete Kinder, die in der Universitätskinderklinik gesehen wurden, untersucht und sowohl durch eingehende Befragung der Mütter als auch durch an Ort und Stelle durchgeführte Beobachtungen der häuslichen Umweltsbedingungen die Schwangerschaftsanamnese erhoben. Hierbei wurden in erster Linie die als keimschädigende Schwangerschaftseinflüsse in Betracht kommenden Umstände geprüft.

Die morphologische Untersuchung der beobachteten Mißbildungen ergab das Auftreten eines neuen Mißbildungstyps mit genau umrissenen Varianten. Als solche fanden sich die Übergänge von der totalen Amelie über Phokomelie und Schaltstückphokomelie sowie Radiusaplasie bis zum Fehlen eines prae- oder postachsialen Fingerstrahles. Gleiches galt auch für die untere Extremität. Doppelseitigkeit überwog gegenüber der Einseitigkeit.

Ein mit dem Krankengut der Klinik von 1945 bis 1958 angestellter Vergleich zeigte, daß in diesem Zeitraum kein dem Dysmelie-Syndrom äquivalenter Befund zu finden war. Demgegenüber traten die Dysmelie-Bilder in den Jahren 1958 bis 1962 mit auffallender Häufigkeit auf. Dabei handelte es sich jedoch nicht nur um eine qualitative Verschiebung innerhalb der bisherigen Mißbildungsquoten sondern um eine echte quantitative Zunahme der Mißbildungen überhaupt, wobei diese Zuwachsrate fast genau der Zahl der auftretenden Dysmelie-Fälle entsprach.

Von 1958 bis 1962 war eine sprunghaft zunehmende Häufigkeit der Mißbildungsfälle zu sehen, welche im zweiten Halbjahr 1962 plötzlich wieder abfiel, nachdem sie 1961 einen Höhepunkt erreicht hatte.

Bei den erhobenen Schwangerschaftsanamnesen fiel der hohe Prozentsatz gestörter Schwangerschaften und die meist da-

mit verbundene Einnahme von Medikamenten auf. Als häufigste Schwangerschaftsstörungen lagen die auch schon früher bekannten Faktoren vor.

In 72% der Anamnesen fand sich unter den eingenommenen Medikamenten thalidomidhaltige Präparate. Diese waren 1958, kurz vor Auftreten der ersten Dysmelie-Fälle, in den Handel gekommen und 1962, kurz vor Abklingen der Mißbildungswelle, wieder aus dem Handel gezogen worden. Die Umsatzrate des Thalidomid entsprach der Zuwachsrate der Mißbildungen weitgehend. Außer dieser Koinzidenz ließ sich bei keinen weiteren der vielen in Erwägung gezogenen Chemikalien ein ätiologisch wahrscheinlicher Zusammenhang mit dem Auftreten des Dysmelie-Syndroms finden.

Der Zeitraum innerhalb der Schwangerschaften, in welchem alle fraglichen Mütter Thalidomid eingenommen hatten, fiel genau mit der in der embryologischen Entwicklung bekannten "sensiblen Phase" zusammen, innerhalb welcher die Mehrzahl aller vorkommenden Mißbildungen entstehen.

Die zum Vergleich mit den hier erhaltenen Ergebnissen herangezogenen Angaben der wesentlichsten Autoren ergaben Übereinstimmung, sowohl was das Ansteigen der Mißbildungsrate zwischen 1958 und 1962 sowie die Typisierung der neuauftretenden Mißbildungen betraf, als auch das Fehlen vergleichbarer Bilder in den Jahren 1945 bis 1958.

Die Mehrheit aller Autoren berichtete, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hiesigen Kinderklinik, über die Häufigkeit thalidomid-positiver Schwangerschaftsanamnesen als wesentlichsten Gesichtspunkt ausführlicher Erhebungen.

Abschließend wurden in dieser Arbeit äußere Ereignisse zusammengestellt, welche von der Entdeckung des Auftretens bis zum Abklingen jener Mißbildungswelle bedeutsam waren und die zu diesem Fragenkreis angestellten Tierversuche und deren Ergebnisse besprochen.

Literaturverzeichnis

1. Amann — Zit. ther. Briefe Grünenthal,8, Nr.8, Aug. 1962
2. Aschenheim, E. — Arch. Kinderkk. 1921, 68:131
3. Bayer, R. — Wiener med. Wschr. 13.10.1962.
4. Beckmann, R. — Arzneim.-Forschg. 12, 1095-1098, 1962
5. Bergström, L.A. — Svenska Läkartidnignen, 29.3.62, 1012-1022
6. Bickenbach, W. — Arch.Gynäk. 186, 370, 1955
7. Büchner, F. — Münch. med. Wschr. 97, 1673, 1955
8. Christie, G.A. — Lancet 2, 249, 1962
9. Cretius, K., Fuchs R. — Med.Klin. 923-927, 1962
10. Dörfler, R. — Münch. med. Wschr. 99, 1664, 1957
11. Felsati, D. — Lancet 2, 724, 1962
12. Fock, D. — Kinderärztl. Praxis, 30, 241-243, 1962
13. Giroud, A., Tuchmann-Duplessis, H. — Acad.d.Scienc. 1.10.1962, Acad.nat.Med. 15.5.1962
14. Goertler, K. — Klin. Wschr. 40, 809-813, 1962, Kieler Ärztever. 15.5.1962
15. Hepp, O. — Med. Klin. 57, 419-426, 1962
16. Hodarie — zit. Helm, F., Vortr.v.d. Ärztek. Nordrh./Aachen, 15.1.1963
17. Horstmann, W. — Med. Gesellsch./ Freiburg 5.6.1962
18. Imholz, G., Kloos, K. — Dtsch. med. J. 13, 414-420, 1962
19. Jostøn, E.A. — Münch. med. Wschr. 98, 489-, 1956
20. Jurczok, F. — Geb. Frauenheilk.,22, 400-421, 1962
21. Kemper, F. — Lancet 2, 836, 1962 Arzneim. Forschg. 12, 640-641, 1962
22. Kenny, S. — Brit. J. Radiol. 35, 462-467, 1962
23. Knörr, K. — Med. Welt 31, 1608-1609, 1962
24. Krone, H. — 128. Tagg.d.mittelrh.Gesellsch.f. Geb. u. Gyn./ Trier 6.5.1962, Dtsch. med. Wschr. 12, 1963
25. Lecutier, M.A. — Brit. med. J. 2, 1447-1448, 1962
26. Lenz, W., Knapp, K. — Dtsch. med. Wschr. 87, 1232-1242 Fortschr. d. Med. 81 Jahrg. 1963, Nr.4
27. Lumer, R.H. — Med. J. Aust. 16.6.1962
28. Maier, W. — Dtsch. med. Wschr. 2, 69-74, 1962

29. May, C. Zbl. Gyn. 84, 1610-1614, 1962

30. Meckenstock Zit. Staemmler (siehe dort)

31. Mellin, G.W. New Engl. J. med. 267, 1184-1193 und 1283-1294, 1962

32. Millar, L.M., Leck, I.M. Brit. med. J., 16-20, 1962

33. Mischel, W. Vortrag auf d. 34. Tagg. d. dtsch. Ges. f. Gyn., Hamburg, 9.10.1962

34. Oertel, O. Mschr. Kinderheilk. 110, 481-484, 1962

35. Petersen, C. Med. Welt, 7.4.1962, 753-756

36. Pfeiffer/Kosenow Münch. med. Wschr. 104, 2, 68-74, 1962

37. Pliess, G. Lancet 1, 1128-1129, 1962
med. Klinik, 57, 1567-1573, 1962

38. Rodin/Koller/Taylor Canad. med. Ass. 86, 744-746, 1962

39. Rugna Da D. Tagg. d schweiz. Gesellsch. f. Kinderheilk. 17.6.1962

40. Saller/Unglaub Münch. med. Wschr. 104, 1219-1223, 1962

41. Schlosser, G.A. Med. Klin.38, 21.9.1962, 57, 1616-1621

42. Schönenberg, H., S. Karger, Basel, 1962

43. Seller, M.J. Lancet 1, 249, 1962

44. Sievers, G. Tagg. d. n-w-dtsch. Ges. f. Kinderheilk. / Hamburg, 25.4.62
7. Jahrestag d.dtsch.Ges.f.Dokum.,22.10.62, Tagg.d.Berliner med.Ges., 9.5.62

45. Smithells Lancet, 7229, 591, 17.3.1962

46. Soergel, W. Geb. Frauenheilk. 22, 1473-1481, 1962

47. Somers, G.F. 2. ung. Konf. f. Therap.u.pharm.Forschg. Budapest, 2.10.1962

Lancet 1, 912-913, 1962

48. Spencer, K.E.V. Lancet 2, 100, 1962

49. Stähler, F. 3. Akad. Tagg. dtschspr. Prof. f. Geb. u. Gyn./ Hamburg, 4.6.1962

50. Staemmler, M. 128.Tagg. d. mittelrh.Ges. f. Geb. u. Gyn./ Trier, 6.5.1962

51. Störig, E. Med. Ges./ Frankfurt, 4.7.1962

52. Stumpe, K. Klin. Wschr. 41, 1, 21-25

53. Thissen, E. Münch. med. Wschr. 104, 2282-2288, 1962

54. Thomas, J. Zbl. Gyn. 84, 1633-1646, 1962

55. Töndury, G. 142. Jahresvers.d.schweiz.Nat.-Forscher, 7.9.1962

56. Tuchmann, H. Presse medicale 70, 1221-1222, 1962

57. Vaage, S. Tidn. norske, Laegef. 82, 1962, 1202-

58. Warkany, Beaudry, Horenstein Amer. med. Ass. J. Dis. Child. 97, 1959, zit. nach Med. Welt 1961, 1863

59. Wegerle, H. Med. Klin., 877-883, 1962

60. Weicker/Bachmann/Pfeiffer/Gleiss Dtsch. med. Wschr. 87, 1962, 1597-1607

61. Weicker/Hungerland Dtsch. med. Wschr. 87, 992-1002, 1962

62. Wiedemann, H.R. Med. Mschr., März 1955
Kinderärztl. Praxis 30.7.1962
Med. Welt, 1343-1349, 1962.

Lebenslauf

Ich, Christoph Jung, wurde am 30.4.1938 in Konstanz/ Bodensee geboren. Meine Eltern sind die Ärzte Albert und Erika Jung-Heimlich.

Nach Besuch der Wallgut-Volksschule in Konstanz trat ich in das Privatgymnasium des Jesuiten-Kollege "stella matutina" in Feldkirch/Österreich ein, wo ich im Juli 1958 die deutsche humanistische Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Studium der Medizin in Würzburg und legte dort nach dem 2. Semester die naturwissenschaftliche und nach dem 5. Semester im April 1961 die ärztliche Vorprüfung ab.

Mein klinisches Studium setzte ich je ein Semester lang in Kiel und Wien fort. Ab dem Sommersemester 1962 studierte ich in Tübingen, wo ich im Juni 1964 die ärztliche Hauptprüfung ablegte. Danach begann ich meine Tätigkeit als Medizinal-Assistent auf der chirurgischen Abteilung des Amtskrankenhauses in Weidenau (Kreis Siegen). Seit Mai 1965 arbeite ich, nach zweimonatiger Tätigkeit bei Professor Dr.med. Weisschedel auf der chirurgischen Abteilung der städtischen Krankenanstalten Konstanz, unter Chefarzt Dr.med. H.Welsch in der städtischen Frauenklinik in Konstanz.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen